UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — SAINT-ANTOINE - PARIS

ANNÉE 1972 **THÈSE** N° 66

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Josette CHAREYRAS, épouse CLEMENT
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
Ancienne Interne des Hôpitaux Privés de Paris
Née le 25 avril 1937, à Riom (63)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

FORMES HEMORRAGIQUES PRECOCES DE LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

Président : M. POLONOWSKI, Professeur

PARIS — 1972

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — SAINT-ANTOINE - PARIS

ANNÉE 1972 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

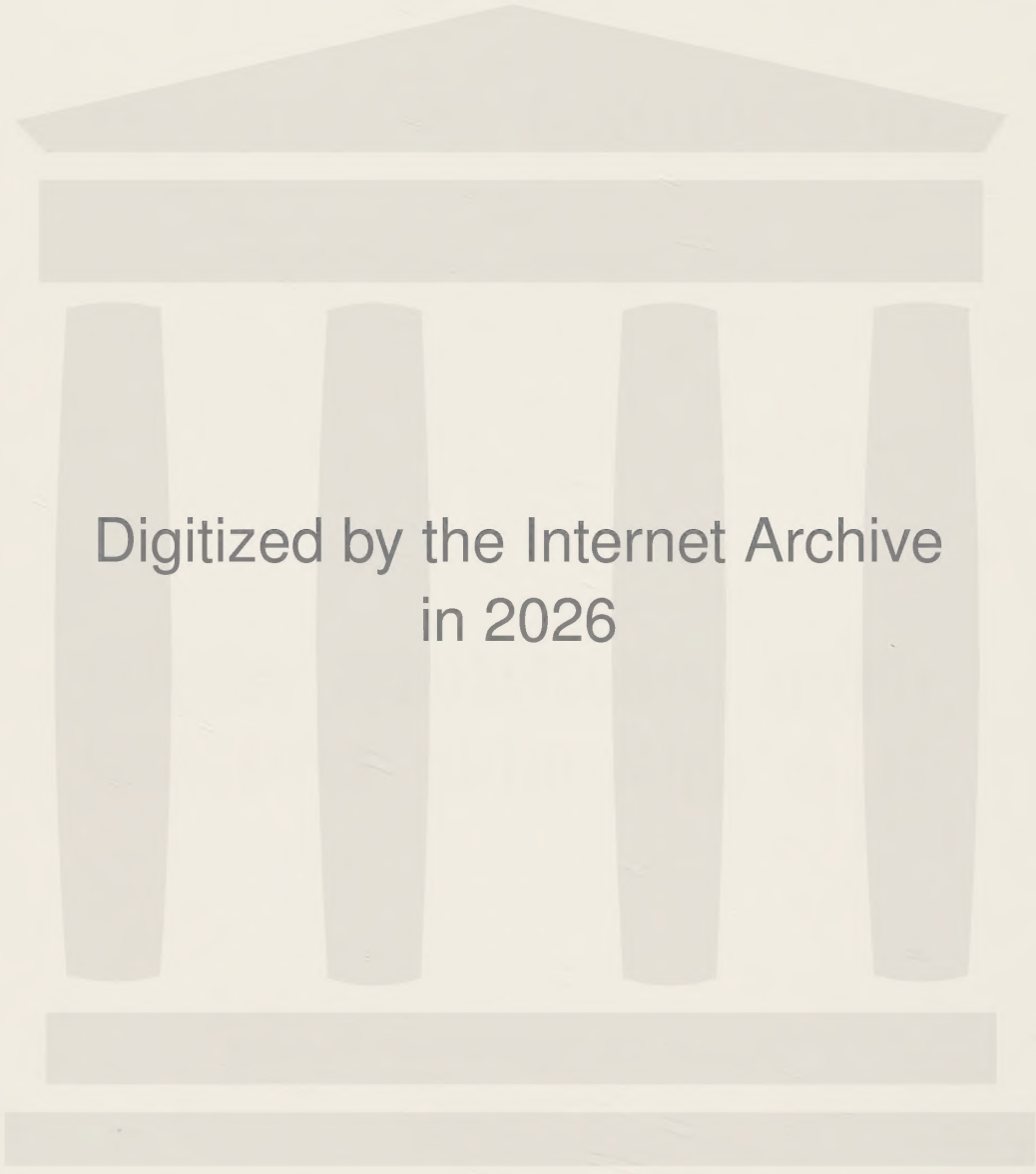
Josette CHAREYRAS, épouse CLEMENT
Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris
Ancienne Interne des Hôpitaux Privés de Paris
Née le 25 avril 1937, à Riom (63)

Présentée et soutenue publiquement le 1972

FORMES HEMORRAGIQUES PRECOCES DE LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

Président : M. POLONOWSKI, Professeur

PARIS — 1972


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0008

1-10-1971

UNIVERSITE PARIS VI

F A C U L T E D E M E D E C I N E S A I N T - A N T O I N E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Professeurs titulaires

-:-:-:-:-:-:-

MM.	ANDRE R.	Hématologie	MM.	HUGELIN A.	Physiologie
	BRISSAUD H.	Pédiatrie		LAPLANE R.	Pédiatrie
	BROCARD R.	Médecine		LE LORIER G.	Obstétrique
	CAROLI J.	Médecine		LOEPER J.	Médecine expérimentale - Immunologie
	CATINAT J.	Cardiologie		LOYGUE J.	Chirurgie
	CERBONNET G.	Chirurgie		MAROIS M.	Histologie
	CHERIGIE Ed.	Radiologie		MERGER R.	Obstétrique
	CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile		MILHAUD G.	Biophysique
	CONTAMIN Fr.	Neurologie		NICK J.	Neurologie
	CONTE M.	Médecine		ORCEL L.	Anatomie pathologique
	DAGUET L.	Bactériologie		PERRAULT M.	Médecine
	DEBRAY J.	Médecine		POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
	FLABEAU F.	Chirurgie		POLONOVSKI J.	Biochimie
	GERBEAUX J.	Thérapeutique		RICHET G.	Néphrologie
	GOSSET J.	Chirurgie			

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Professeurs sans chaire

-:-:-:-:-:-:-

MM.	BRICOUT F.	Bactério-Virologie	MM.	GOLVAN Y.J.	Parasitologie
	CHALUT J.	Radiologie		LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme.	CHAPUT A.	Stomatologie		PICARD J.	Biochimie
MM.	DUHAMEL G.	Hématologie		ROUX Ch.	Embryologie
	GIRARD F.	Physiologie		PIERON R.	Pneumo-Phtisio

Maîtres de Conférences

-:-:-:-:-:-

MM.	AKOUN G.	Médecine	MM.	GRUNER M.	Chirurgie infantile
	ARDAILLOU R.	Physiologie		GUILMET Cl.	Anesthésiologie
	BAUX S.	Chirurgie		GUIRAUDON G.	Anatomie
	BOURY G.	Chirurgie		HERMAN D.	Médecine
	CHEYMOL G.	Pharmacologie		HUGUET Cl.	Chirurgie
	CHOUARD Cl.	O.R.L.		HUGUIER M.	Chirurgie
	CLOAREC M.	Médecine		LASFARGUES G.	Pédiatrie
Mme	COMBRISSON A.	Hématologie		LAUGIER A.	Radiologie
MM	DAUTRY P.	Chirurgie		LEVY V.G.	Médecine
	DECROIX G.	Pneumo-Phtisio		MALAFOSSE M.	Chirurgie
	DELIGNE P.	Anesthésiologie		MENSCH B.	Biophysique
	DOYON D.	Radiologie		MERY J.PH	Néphrologie
	DRY J.	Médecine	Mme	MIGNON Fr.	Néphrologie
	FOUET P.	Thérapeutique	MM.	OPOLON J.	Médecine
	GAUTIER H.	Physiologie		PAQUELIN Fr.	O.R.L.

MM. PICSARRO B.	Médecine préventive	MM. SALAT J.	Obstétrique
POULET J.	Médecine	SALMON Ch.	Hématologie
RAMPINI Cl.	Biochimie	SANTARELLI J.	Obstétrique
RICHARDET J.M.	Pédiatrie	WARGON H.	Médecine expérimentale
ROLAND J.	Anatomie pathologique	WEINMANN S.	Biochimie

I.4.1971

AMSTUTZ P.	Réanimation	NAJMAN A.	Hématologie
AROIL N.	Orth. Traum.	WICOLLE M.	Neurologie
FONTAINE J.L.	Pédiatrie	WITCHITZ S.	Cardiologie
KRULIK M.	Méd. Gle		

Enseignants Associés

-:-:-:-:-:-

Professeur Associé	MM. BLOCH-MICHEL H.	Rhumatologie
M.C.A. Associé	ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

-:-:-:-:-:-

M.C.A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique

Chargés d'Enseignement

-:-:-:-:-:-

MM. BENOIST	Rhumatologie	MM. DUNET	Endocrinologie
BRUEZIERE	Chirurgie infantile	LOFFREDO	Obstétrique
CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

-:-:-:-:-:-:-

MM.	SASASSUS	Cardiologie	MM.	HIVET	Chirurgie
	COUVREUR	Thérapeutique		MIGNOT	Neurologie
	DES LAURIERS	Neurologie		SAUVAN	Cardiologie
	GALLOUEDEC	Pneumologie		VANNIER	Pneumologie

A MON PERE (in memorian)

A MA MERE

A MON MARI

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Cl. POLONOVSKI

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien recevoir nos respectueux remerciements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. MICHON

Chef du Service de Pédiatrie

Hôpital Saint Michel (PARIS)

Qui nous a permis de travailler dans son service.

Qu'il soit assuré de notre respect et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PESNEL

Assistant du Service de Pédiatrie

Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

Qui a bien voulu nous apporter une observation, qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR E. BERNARD

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MERLE D'AUBIGNE

MONSIEUR LE DOCTEUR P. URHY

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DECOURT

MONSIEUR LE DOCTEUR M. POUMAILLOUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEFEBVRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. MARIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MANDE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CANLORBE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. ROSSIER

A MES MAITRES D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR ROMEO
Centre Hospitalier Intercommunal de Montreuil

MONSIEUR LE DOCTEUR MICHON
Hôpital Saint Michel (PARIS)

MONSIEUR LE DOCTEUR BOISSIERE
Hôpital Notre Dame du Perpétuel Secours (LEVALLOIS)

FORMES HEMORRAGIQUES PRECOCES DE LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

I N T R O D U C T I O N

A propos d'un cas de syndrôme hémorragique révélant une galactosémie congénitale, nous voudrions reprendre cet aspect symptomatique.
La galactosémie congénitale a été beaucoup étudiée depuis I908 date de la lère observation publiée par Von Reuss. Le caractère héréditaire et familial est démontré par Goppert en I9I7. Il faut attendre I956 pour la découverte du déficit enzymatique par Kalckar.
A lieu ensuite la mise au point des méthodes biochimique du diagnostic par Schwatz en I958.
De nouvelles méthodes de dépistage visant à simplifier les techniques ont été étudié par Hers, Brewer, Bentler permettant un dépistage facile de la tare.
Enfin des études génétiques ont révélé la possibilité de plusieurs variétés de gènes galactosémiques.

La symptomatologie de la galactosémie congénitale est bien connue, on a peu insisté sur les signes hémorragiques, surtout à début précoce (lère semaine de la vie).

C'est sur ceux-ci que nous voudrions attirer l'attention.

Nous rappelerons brièvement les principales caractéristiques biologiques et cliniques de la maladie avant d'aborder notre sujet.

Nous étudierons ensuite le syndrôme hémorragique à propos de 2 observations détaillées :

1 observation du Dr. Michon

(service de Pédiatrie) Hôpital Saint-Michel

1 observation prêtée par Dr Pesnel

service Dr Alajouanine - Hôpital de Créteil

et nous en rapprocherons le résumé de trois observations dont nous avons pu avoir connaissance et qui ont été étudiés respectivement dans :

le service du Dr Mallet - hôpital des Enfants Malades

le service du Dr Verger - " de Bordeaux

" " du Dr Joseph - " des Enfants Malades.

Nous en ferons l'étude clinique, biologique étiopathogénique, diagnostic, évolutive et thérapeutique. Nous terminerons par une étude parrallèle avec la fructosémie.

RAPPEL SUR LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

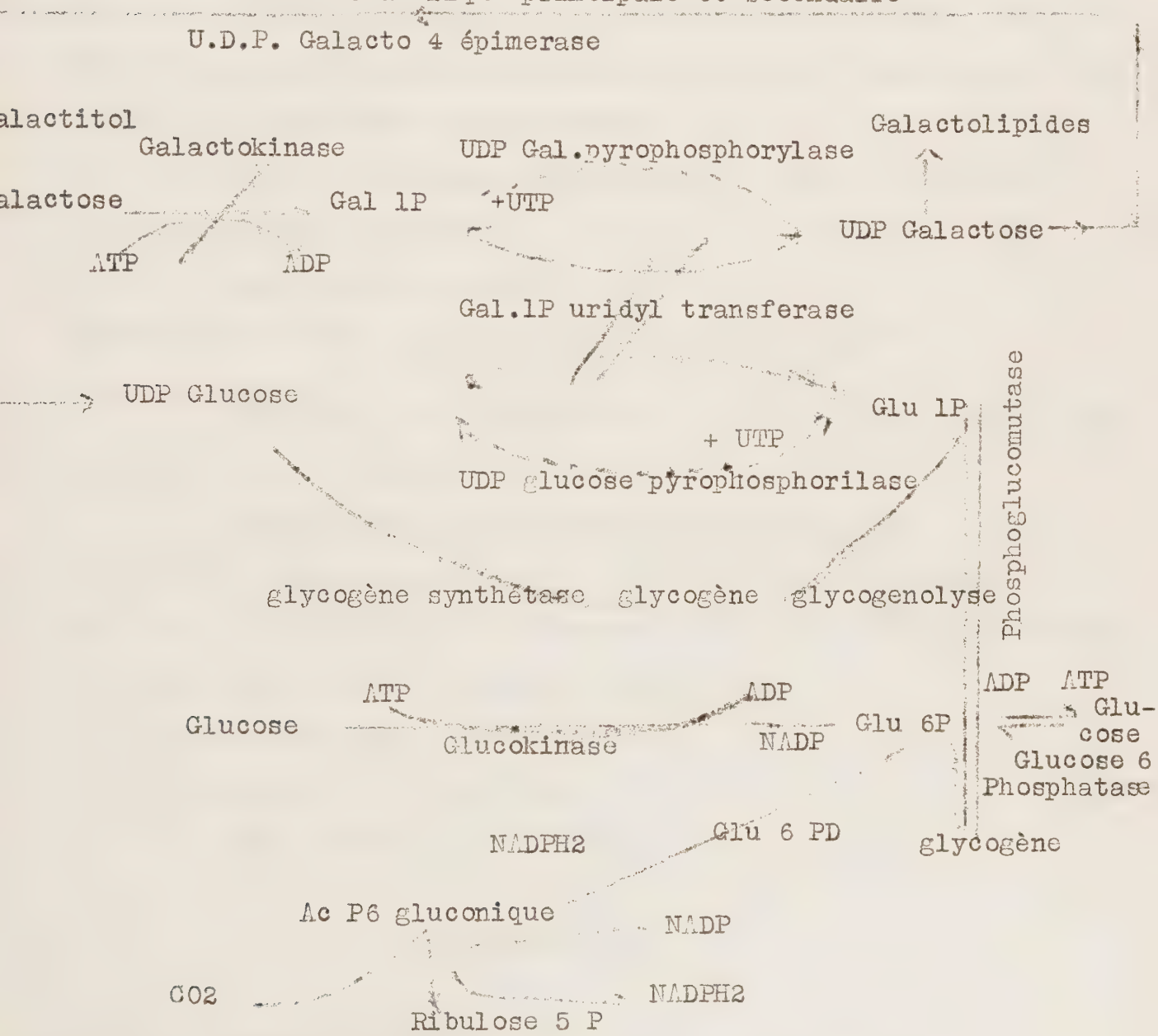
I - Métabolisme du galactose et son bloc métabolique

Ingéré sous forme de lactose, celui-ci est scindé par une lactase intestinale en 2 oses glucose + galactose.

Ces 2 oses partagent ensuite le même transporteur actif intestinal avant de passer dans la circulation porte.

Le métabolisme se fait dans le foie.

Voie métabolique principale et secondaire



1e bloc = galactokinase
2e bloc = galactose 1 phosphate uridyl transferase
--- voie accessoire de la Gal. pyrophosphorylase.

Le 1er bloc concerne la galatokinase. Il réalise le déficit héréditaire en galatokinase. Il ne fait pas l'objet de notre question. Le 2ème bloc détermine la galactosémie congénitale.

L'activité déficitaire porte sur la galactose 1 phosphate uridyl transferase transformant la galactose 1 P en glucose 1 P

Ce bloc entraine une accumulation de galactose 1 P et en amont de galactose dans toutes les cellules de l'organisme qui perturbent les différents métabolismes.

Une voie de dérivation persiste = celle de l'U.D.P. galactose pyrophosphorylase.

Cette enzyme catalyse la réaction.

galactose 1 P + UTP <---- UDP Gal. + Pyrophosphate
UDP Gal. pyrophosphorylase.

Cette voie est importante chez la race noire, faible chez l'adulte blanc, insignifiante chez le nouveau-né.

D'autres voies accessoires ont été décrites :

- transformation du galactose en galactitol par réduction. Il s'agit d'un polyalcool que l'on retrouve au niveau de certains organes de sujets galactosémique (cerveau cristallin).
- 2 autres voies sont à citer :

. la transformation du galactose en
acide phospho 6 galactonique

. - " "
en D xylulose.

II Génétique

Maladie héréditaire, la transmission se fait selon un mode autosomique récessif de fréquence diversement appréciée : un sujet/25000

Il existe 2 types connus de déficit

1 - un déficit majeur :

celui-ci a une expression clinique

liè au gène de la galactosémie

avec un taux de galactotransférase nul pour l'homozygote, égal à 50 % chez l'hétérozygote.

2 - La"variante Duarte " serait due à un autre gène avec une activité enzymatique de 50 % pour l'homozygote, et une activité enzymatique de 75 % pour l'hétérozygote.

Dans les 2 cas les sujets sont indemnes de signe clinique.

Enfin certains sujets de race noire peuvent métaboliser le galactose alors qu'il y a un déficit complet du galacto 1 p uridyl transferase. Il s'agit de la "variante noire" qui consiste dans une non expressivité/clinique lors d'un déficit total en galactose transferase. Cette variante est mal connue quant à son explication biochimique = variante génétique ou simple modification de l'expressivité liée à un développement physiologique de la voie accessoire par UDP galactose pyrophosphorylase.

III Rappel des manifestations cliniques de la galactosémie

1 Troubles digestifs

Les Ier à apparaitre

vomissements diarrhée perte de poids

entrainant l'hypotrophie secondaire

L'intestin participe aux troubles du galactose, ce qui explique la diminution du transfert des acides amines.

11 L'atteinte hépatique

est toujours nette

L'ictère est précoce, intense, prolongé.

L'hépatomégalie est constante, le foie prend très vite une consistance dure - apparait vers le 2e 3e mois le tableau complet d'une cirrhose.

Le déficit fonctionnel est toujours important.

Nous reverrons plus complètement l'analyse de l'insuffisance hépatique lors du syndrôme hémorragique.

111 Cataracte.

Elle se développe dès les lères semaines.

Elle peut être totale ou partielle.

Au début si la lésion est uniquement capsulaire elle peut être reversible. Ultérieurement le noyau du cristallin est atteint.

Ceslésions sont analogues à celles provoquées chez des rats normaux par un régime riche en galactose.

IV Le retard du développement psychomoteur

est fréquent et de degré variable.

Le nourrisson reste hypotonique et ne s'éveille pas.

L'E.E.G. montre souvent des altérations à type de ralentissement des activités.

Les lésions anatomopathologiques ne sont pas spécifiques : oedème du cortex, raréfaction des cellules nerveuses et des cellules gliales.

Le mécanisme biochimique est incomplètement connu : on connait la présence de galactose et de galactosamine dans les sphingolipides et les cerebrosides= le galactose 1 P joue peut être un rôle inhibiteur sur la synthèse de ces éléments.

V L'atteinte rénale

Le fonctionnement rénal en particulier tubulaire est atteint.

La protéinurie est fréquente. L'aminoacidurie est excessive.

Les lésions siègent au niveau de la partie inférieure du tube proximale avec dilatation des tubes, interruption par endroit de la bordure en brosse, vacuoles dans les cellules tubulaires lors de l'examen anatomopathologique.

VI Le système hématopoïétique

est lui aussi atteint. L'anémie est plus marquée.

Les systèmes immunitaires peuvent être également perturbés, ce qui se traduit par une sensibilité considérable aux infections.

Ces différents symptômes se groupent en forme sévères, modérées voir paucisymptomatiques.

Pour Donnell la fréquence des différents symptômes est la suivante :

Hépatomégalie 100 %

Ictère : 58 %

Cataracte : 45 %

Vomissement : 41 %

Splénomégalie : 9 %

Ascite : 36 %

Pour Hsia une étude qui porte sur 45 cas montre :

Hépatomégalie	31
Méliturie	28
Ictère	26
Vomissements	25
Chute de poids	21
Cataracte	21
Splénomégalie	17
Diarrhée	15
Retard psycho-moteur	14
Anémie	12
Ascite	11
Convulsion	5
Hypoglycémie	2

De ces 2 études il ressort que le syndrôme hémorragique n'est pas cité et ne représente pas un élément important de sémiologie.

2 Observations de syndrôme hémorragique

lère Observation

L'enfant B... Michel né le I5 Septembre I97I (Clinique Bizot) entre dans le service du Dr Michon le 23 Septembre I97I âgé de 8 jours, pour (Anorexie
)Perte de poids
(Hypotonie
)Ictère

Antécédents personnels

Il s'agit d'une 2ème grossesse qui s'est déroulée normalement.

sans syndrôme toxémique

sans épisode fébrile

sans métrorragie

on note cependant

- au cours du 1er mois = 8 jours d'hospitalisation à l'hopital Rottschild pour douleur de la fosse iliaque droite (pas d'appendicectomie) l'examen des urines est normal
- au cours du 6è mois, l'existence d'une méliturie, un dosage de glycémie est pratiqué celle-ci est à 0,90 g/l.

Le groupe de la mère est A. Rh. +

L'accouchement

a lieu à terme

par césarienne (itérative)

Le cri survient après simple désobstruction.

Bonne coloration de l'enfant

II Antécédents familiaux

Mère = 32 ans bien portante

Pas d'antécédent médicaux ni chirurgicaux obstétricaux :

1 grossesse au cours de laquelle est mis en évidence une mélituriе au 3e mois (pas de dosage de glycémie).

Accouchement par césarienne après I2 h de travail (dystocie fonctionnelle) naissance d'une fille de 3,800 g

criant aussitôt

nourrie au SMA

Père = 37 ans bien portant.

Grand parents maternels

G.Mère : décédée au cours d'une intervention chirurgicale (abcès pancréatique) ?

G.Père : 65 ans bien portant

Grand parents paternels

Les 2 G. Parents paternels sont décédés (cause inconnue)

Collatéraux

Maternels

2 tantes bien portante = 1 tante a une fille de I5 ans

2 oncles - id. - = 1 oncle - id - de 3 mois

Paternels

1 oncle décédé à l'âge de I8 ans étiologie inconnue

1 oncle a une fille de 8 ans

1 tante

Fratrie

1 soeur Isabelle bien portante

III Histoire de la lère semaine

Dès les lers jours l'enfant boit mal

Régime de 6 repas de lait SMA

On ne note ni vomissement

ni trouble des selles

ni trouble de la déglutition

ni perturbation neurologique majeure

L'enfant refuse les biberons.

Devient rapidement mou et endormi.

Au cours de la lère semaine la perte de poids est de 770g.

Dans la journée du 22 Septembre, l'enfant est alors âgé de 7 jours, apparition d'un ictère.

Appelé en consultation le Docteur Michon fait hospitaliser l'enfant dans son service, à l'hôpital Saint-Michel le 23 Septembre.

IV Examen à l'entrée.

C'est un enfant âgé de 8 jours

P. 3,460 T. 52 PC. 35,5 Tp. 37°

Il existe une perte de poids de 770 g.

soit I8 % du poids du corps

soit I3 % si l'on tient compte de la perte de poids

physiologique.

Les signes de deshydratation sont patents

cernes oculaires

lèvres et langue sèches

pli cutané

Pâleur généralisée avec cyanose localisée péribuccale et unguéale.

L-ictère est franc.

L'examen neurologique

- quoiqu'un peu endormi, l'état de conscience est bon, l'enfant cri vigoureusement lors de la manipulation
- Pas de trouble du tonus ni axial

ni des membres

- Les réflexes archaîques sont présents :

Moro. Redressement - Marche

Grasping Pieds et mains droit et gauche

Extension croisée D. et G.

Angle poplitée 90% des 2 Côtes

Grande fontanelle antérieure hypotendue 5cm à 6 cm

Examen pleuro-pulmonaire

Absence de signe de détresse respiratoire

La percussion des 2 champs pulmonaires est normale

Le murmure vésiculaire est bien perçu

Pas de râle.

Examen cardio vasculaire

Les bruits du coeur sont bien frappés

Pas de souffle

Les fémorales droite et gauche sont battantes

Le pouls = I60 T.A. non prise.

Abdomen.

celui-ci est de volume normal sans météorisme, le bord inférieur du foie est perçu et donne une impression de dureté.

Pas de splénomégalie.

Peau :

L'ictère intense - Les plis palmaires et plantaires sont normaux.

articulations sont normales

organes génitaux externes ♂ normaux.

Examens complémentaires à l'entrée

numération - formule

H = 6.050.000 Ht = 6I Hb = I7,7

B = I5.I00 n : 55 e : 0 b : 0 m : 5 l : 40.

groupe sanguin = O Rh (+)

calcémie = I03 mmg %

Glycémie (effectuée par méthode globale) 2,52 g.

Ph = 7,36 BE = - 2,5 PCO2 = 42 %

Bilirubine = I64 mmg

P.L. = I4 leucocytes. 338 hématies

1,60g albuminorachi

1,70g glycorachie

Prélèvements : gorge)
gastrique (staphyloblanc
coproculture)

Le tableau clinique est celui d'un nouveau-né de 8 jours présentant une déshydratation importante I3 % avec ictère

sans syndrôme infectieux

Une anomalie biologique retient l'attention l'hyperglycémie et hyperglycorachie, la recherche de sucre dans les urines s'étant montré négative, personne n'a prêté attention au fait que seul le clinistix avait été fait et qu'une méliturie non glucosée n'était nullement éliminée.

Il est décidé de perfuser l'enfant par du glucose 200 cc, et comme l'état clinique semble bon de conserver une ration par la bouche soit 8 x 70 de lait SMA

V Evolution

Au cours de celle-ci nous verrons la discussion diagnostic ainsi que les différentes thérapeutiques.

Après-midi du 23 Septembre

1. L'enfant persiste à refuser les biberons.

   Pas de vomissement - pas de diarrhée

2. L'état de l'enfant jusqu'alors un peu endormi devient une somnolence, le cri est difficile à obtenir.

Les réflexes archaïques sont présents

3. apparition d'hématomes au point de piqûres

4. l'alimentation par la bouche est stoppée

La voie parentérale est utilisée en totalité.

Matinée du 24 Septembre

1. L'état est alarmant du point de vue neurologique, la somnolence s'aggrave l'enfant ne réagit plus aux stimuli.

2. Les hématomes se sont étendus sucessivement aux points de piqûres des membres supérieurs au niveau du triangle de Scarpa droit de la région orbitaire gauche. du cuir chevelu droit.

Certains hématomes ont un diamètre de 5 à 6 cm.

3. Le foie palpable à l'entrée est perceptible et de consistance dure.

L'ictère toujours intense

Les examens complémentaires ce jour 24 Septembre

NF : anémie à 3 milliers

Bilirubine I56 mg

Glycémie = 1,68 g/l

Protides très abaissés 39 g/l pas d'électroph.

Crase sanguine exécutée par le Centre Départemental de transfusion sanguine à l'hôpital St-Antoine le 24 Septembre à 11 h. 50 !

Plaquettes = I00.000

Rétraction du caillot = microcaillot, très nombreux globules

rouges libres.

Hématocrite 6I %

Complexe prothrombique

méthode globale de Quick < I0 %

Prothrombie I0 %

proconverturé facteur Stuart < I0 %

Accélerie < I0 %

Temps de Howwell M. = 3'45 T 2'I5

Facteur stabilisant de la fibrine Nl enl h.

Lyse du caillot nulle en 4 heures

Fibrinogène 1,30 g

Anticoagulant circulant non décelé.

Il est décidé de passer du PPSB 15ml. et de la vitamine K. - 2 ampoules I/2.

Un nouveau contrôle de l'hémostase est demandé pour le lendemain, et l'enfant sera exsanguiné si le syndrôme hémorragique persiste.

Matinée du 25 Septembre

Même état clinique aussi alarmant

neuro-adynomie - hématomes diffus

Examen de l'hémostase à 11 H.

Plaquettes 80.000

Volume globulaire 38 %

Complexe prothrombique

méthode globale de Quick < 10 %

Prothrombine 28 %

procouverture Facteur Stuart 20 %

Accélérine < 10 %

Temps de Howell M > 30' T 1'45"

Fibrinogène = INDOSABLE

Facteur VIII 8 %

Facteur IX 40 %

Anticorps circulant non décelé

Test à l'éthanol -

Le plasma citraté et oxalaté ne coagule pas en présence de thrombase à forte concentration.

Discussion diagnostic.

A/ Les signes cliniques sont

1 la déshydratation

2 l'ictère

3 l'apparition du syndrôme hémorragique au 9e jour, rapidement massif

4 le développement rapide d'une hépatomégalie dure

5 L'état neurologique = neuro-adynamie

B/ Du point de vue biologique

1 l'existence d'altération hépatique avec effondrement du complexe prothrombique

avec effondrement du fibrinogène

taux de protides très bas 39 g.

2 trouble du métabolisme glucidique du ier jour de l'entrée mal expliqué :

rappelons l'hyperglycémie

hyperglycorachie

avec clinistix +

On élimine assez rapidement

- une infection néonatale gravissime à type de septicémie :

  virale, inclusions cytomégalique, rubéole

  Parasitaire = toxoplasmore

  bactérienne : les prélévements sont -

  Il n'a pas été prescrit d'antibiotique

- les syndrômes hémorragiques par

  thrombopénie de cause toxique ou maternelle

- La maladie hémorragique est éliminée car l'abaissement du fibrinogène ne s'y trouve pas.

Au total on se trouve en présence d'une insuffisance hépatique sévère clinique et biologique, néonatale, non infectieuse, d'origine métabolique.

Le Dr. Broussard évoque la possibilité d'une galactosémie congénitale.

Sont demandés en urgence =

1 test de Hanger = +++

2 Une chromatographie des oses de l'urines qui confirme l'erreur du métabolisme du galactose =

"Présence de galactose et d'une petite quantité de lactose =

La concentration du 2e est d'environ I/3 de celle du 1er)

Le glucose n'a pas été décelé ni par chromatographie ni par réaction à la glucose oxydase.

3. L'examen à la lampe à fente montre des cristallins transparents.

Le diagnostic est donc établi = il s'agit d'une forme néonatale de galactosémie congénitale, révélée au 10e jour de vie par un syndrôme hémorragique.

Le diagnostic sera confirmé 5 mois I/2 plus tard par le dosage de la galacto 1 phosphouridyl transferase dans les hématies de l'enfant (dosage retardé en raison des exsanguino transfusions)=

1,4 V.I. (Nl I8 à 28 UI

Témoin 22,7 UI

thérapeutique au cours du 25.9.7I

1 La 1ère exsanguino transfusion a lieu le 25.9 à 11 h.

Un nouvel examen de l'hémostase est pratiqué ce même jour à I7 h.

Complexe prothrombique

méthode globale de Quick 39 %

prothrombine 43 %

proconverture facteur Stuart 52 %

accélérine 30 %

Temps de Howell M : 1'30 T : 1'30

Facteur stabilisant de la fibrine peu ↓

Fibrinogène 1,70 g.

Du point de vue clinique :

l'état neurologique parait moins mauvais que le matin.

Il n'y a pas eu d'extension du syndrome hémorragique.

La 2e exsanguino transfusion a lieu dans la même journée à I7 h.

Les 2 exsanguino Tl ont été décidées en raison de :

1) profonde dépression des facteurs de la coagulation

accélérine - facteur VIII ⟨ I0 %

fibrinogène indosable

les autres facteurs apportés par le PPSB ⟨ 50 %

les plaquettes ⟨ I00.000

Test à l'éthanol →

2) en vue d'épurer le galactose circulant

3) enfin peut-être possibilité aux hématies adulte injectées de métaboliser le galactose en excès.

Le 26 Septembre

Une amélioration clinique est notée :

sur le plan neurologique = l'enfant est + conscient + réactif

sur le plan général

le Syndrôme hémorragique ne s'est pas étendu

La grosse infiltration hématique à Dte du cuir chevelu s'est ulcérée et suinte

L'hématome du triangle de Scarpa Dt n'a pas grossi.

Les examens complémentaires

NF :

H = 3.550.000 Ht : 33,5

B = 3800 (n = 59 m : 60.

Glycémie 1,I8

Azotémie 0,26

Calcémie 80 mmg

Cl I03 Na I26 K 3,5

Hémostase du 26.9 à I0 h.

Plaquettes I00.000

Volume globulaire 4I

Complexe prothrombique

méthode globale de Quick 29 %

Prothrombine 36 %

proconverture facteur Stuart 23 %

Accélérine 3I %

Howell M 1'45 T 1'30

Facteur stabilisant de la fibrine Nl

Fibrinogène 1,60 g

Facteur VIII I00 %

Facteur IX 60 %

La connection des anomalies cliniques et biologiques pose le problème de l'effet épurateur de l'exsanguino transfusion sur le galactose, ou liée à un effet transitoire de connection des troubles métaboliques liés à un coma hépatique

le 27 Septembre

1) Etat clinique

est identique au 26.9 Poids 4 kgs

l'enfant est plus conscient moins jaune

Syndrôme hémorragique est stationnaire, non extensif

On commence l'alimentation orale par le lait Galactomin..

2) Biologie - hémostase du 27.9 à I0 h.I5

Plaquettes 60.000

Volume globulaire 37 %

Complexe prothrombique

méthode globale de Quick 29 %

Prothrombine 20 %

Proconverture facteur Stuart 22 %

Accélérine 40 %

Temps de Howell M 1'45 T 1'30

Facteur stabilisant de la fibrine N1 en 3 h

Fibrinogène 1,60 g

Facteur VUII 100 %

Facteur IX 75 %

Le 29 Septembre

1) état clinique

l'enfant sort de sa torpeur

moins hypotonique

Ebauche d'une activité spontanée

Cri un peu plaintif

Meilleur état général

Les hématomes sont stationnaires

2) Biologie hémostase du 29.9 à 13 h 35

Plaquettes 100.000

Complexe prothrombique

méthode globale de Quick 60 %

Prothrombine 40 %

Procouverture facteur Stuart 52 %

accélérine 95 %

Temps de Howell T = 1'30 T = 1'30

Facteur stabilisant de la fibrine Nl en 1 h

Fibrinogène 2,30 g

Lyse des englobulines nulle

Période du 29 Septembre au 10 Octobre 71

L'enfant est mieux mais reste encore très hypotonique, avec faible gesticulation le cri est rare.

La recherche des réflexes archaïques n'est pas satisfaisante.

Ebauche de Moro

Grasping pied et mains D et G est faible

Le réflexe de redressement et la marche sont difficilement retrouvés.

- Les hématomes se résorbent lentement.

Celui du cuir chevelu nécessite des ponctions évacuatrices.

- L'hépatomégalie suivie sur calque persiste :

2 travers de doigt. Le bord inférieur est dur.

Du IO Octobre au 20 Octobre

Meilleur état neurologique

Les hématomes disparaissent

Mais il existe un problème sur le plan nutritionnel et général= l'enfant est pâle et triste

La courbe de poids est stationnaire

Examens complémentaires

NF :

H : 3.250.000 Ht 29 Hb 8,4 L : 5800 n : 3I

Glycémie 0,84 g

Calcémie 90 mmg

Mac Lagan 4

Gros ♂ 2

Etude de la crase sanguine du I9.X à 8 h 45

Plaquettes 320.000

Rétraction du caillot normale

Volume globulaire 3I %

Complexe prothrombique

Méthode globale de Quick I00 %

Prothrombine 67 %

Procouverture facteur Stuart 56 %

Accélérine I00 %

Temps de Howell N' 1'45 T : 1'45

Facteur stabilisant de la fibrine N'

Fibrinogène 3,50 g/l

Lyse des englobulines nulle

le 23 Octobre consultation du Pr Polonowski

Etant donné que le lait Galactomin n'est pas un aliment absolument complet à long terme on a recherché un substitutif du lait, sans galactose, plus "physiologique".

A défaut de pouvoir se procurer du Nutramigen a été choisi l'aliment diététique Nestlé sans galactose = AL II0

Le 27 Octobre l'enfant reçoit

6 repas de 130 g d'AL II0 + stérogyl 3 gouttes

La prise de poids devient alors satisfaisante.

le 5 Novembre : sortie de l'enfant

Examen

enfant de 1 mois 20 jours

P : 4,810 T : 59 PC : 41 Pth : 38

Un peu pâle

Bon aspect trophique

Les hématomes ont disparu

Il existe encore une hépatomégalie (debord de 2,5 - 3cm) avec un bord inférieur dur

Pas de splénomégalie

Pas de circulation collatéral

Pas de météorisme.

L'auscultation Cardio-pulmonaire est normale.

Neurologie

PC : 41cm (limite supérieure pour la taille)

Les réflexes archaïques sont retrouvés.

La fontanelle est encore grande 6 x 6cm normotendue

Surtout l'enfant dans le tiré assis tient bien sa tête.

Bonne poursuite oculaire

commence à sourire.

Régime de sortie 6 x 140 d'AL 110

Stérogyl 4 gouttes

Il est expliqué aux parents la nécessité du régime et les modalités

de celui-ci. Il leur est recommandé de ne donner aucun médicaments sans avis médical.

L'enfant sera suivi par le Dr Michon.

Nous avons vu au cours de l'évolution la discussion diagnostic et la thérapeutique. Nous reprenons ici un résumé des traitements

le 23.9.70 = perfusion 200 cc glucosé à 5 %
avec électrolytes Na-Ca K
per os 800 cc

le 24.9.70 = PPSB = 5 ml
Vit. K1 = 2 ampoules I/2
Dans la soirée alimentation parentéral 600 cc

25.9 = 1e exsanguino transfusion à 11 h
2e " " à I7 h
Perfusion glucosé à 5 % 500 cc
25 cc d'albunn
Antibiothérapie Peni Colimycine

26.9 = même perfusion et antibiotiques

27.9 = début du régime par galactomin.
en augmentant progressivement la ration per os et en diminuant la ration par voie parentérale.

27.X = début du régime par AL II0

L'enfant est revu le I5 Mars 72

Enfant âgé de 6 mois

P = 7,750 T : 66 PC = 46

L'état trophique est satisfaisant

L'éveil psychomoteur semble bon

l'enfant sourit

" joue avec ses mains

ébauche de la station assise lorsqu'il est aidé, mais ne tient pas assis seul.

Pas de trouble du tonus

les réflexes OT sont symétriques

les reflexes archaïques ont disparu

Fontanelle 3 x 4cm

L'abdomen est souple

sans circulation collatérale

sans splénomégalie

Le foie déborde encore de 2 cm, de consistance ferme.

Régime : 4 repas de 200 g

le matin 200 g d'AL 110

avec 2 cuillerées de bouillie Pectine

10 h jus de fruit avec stérogyl

12 h 80 g viande

légume fruit

16 h 200 g de lait AL 110

20 h soupe épaisse de 200 g

- Résultats des examens pratiqués le I5 Mars I972

Protides totaux 6I g

Albumine 40,56 g

α_1 = 2,44

α_2 = 7,02

B = 6,4I

γ = 4,57

Mac Lagan 7 unités

Hanger -

Cholestérol = 2,05

Fibrinogène 3,30 g

Taux de Prothrombine 55 %

- Il n'a pas été pratiqué de ponction biopsie hépatique
- L'étude de l'activité erythrocytaire de la galactose 1P uridyl transferase a été effectué :
  - chez l'enfant (nous avons déjà eu le taux effondré)
  - chez la mère

I2,2 UI (normal de I8 à 28 UI)

(témoin 22,7 UI)

la mère a une valeur de transferase tout à fait typique pour une hétérozygote.

- chez le père

18,1 U.I.

(N1 de 18 à 28 U.I.)

Témoin 22,7 U.I.

le père a une valeur à la limite inférieure de la normale (ce qui se voit dans quelque cas)

- chez la soeur Isabelle

22,3 U.I.

(N1 de 18 à 28 U.I.)

Témoin 22,7 U.I.

la soeur Isabelle ne parait pas transmettre.

2ème Observation

L'enfant RATHLE Jean-Gabriel est né le 29 Avril I97I - Hospitalisé au centre Hopital de Créteil du 26.5.7I au I2.6.7I pour oedèmes généralisés à l'âge de 28 jours d'apparition brutale au décours d'un petit épisode diarrhéique pour lequel l'enfant avait été mis à la soupe de carotte.

I Antécédents

Cet enfant est né d'une famille de Libanais, les parents sont consanguins = L'arrière grand père de la mère est le grand père du père.

La grossesse a été normale

L'enfant est né I5 jours avant terme avec un poids de naissance de 3,650

Il présentait un céphalhématome pariétal droit sans histoire.

Il a également présenté un ictère physiologique très peu intense, de durée brève 24 h.

II Histoire de la maladie

Il est vu à l'âge de I5 jours par le Dr Pesnel à la demande du Dr Fleuriot pour prise de poids insuffisante et vomissements.

Cet enfant recevait du Lemiel trop dilué à I2 %, affamé il se précipitait sur le biberon et aussitôt se mettait à vomir et rejetait air et lait en même temps.

La rééquilibration du régime amène la disparition complète

des troubles digestifs, l'enfant ne vomit plus, ne présente aucune diarrhée, et la prise de poids est absolument correcte du I5 au 22e jour : 30 à 40 g/jour.

A partir du 22e jour = prise de poids importante

le 20 : I05 g/jour

le 2I : 90 g

le 22 : 80 g

le 23 au soir c a d au 25e jour il présente une discrète diarrhée pour laquelle le Dr Fleuriot le met à la soupe de carotte à 3 %c

le 24 brutalement apparait un oedème qui va siéger au niveau du côté droit de la face et aux organes génitaux externes.

le 25 : cet oedème s'accentue, se généralise de façon extrêmement brutale.

L'enfant est alors hospitalisé dans le service du Dr Lafonanine à Créteil.

III <u>A l'entrée dans le service</u>

L'enfant présente un oedème généralisé, il est véritablement gonflé comme une baudruche. L'oedème est bien supporté il ne s'accompagne ni de cyanose ni d'hypertension.

TA max 7 pouls II0 régulier

On constate de plus un petit souffle systolique.

L'examen va révéler un gros foie apprécié entre 5 et 6cm, prédominant sur le lobe gauche, dur, avec une discrète circulation colla-

térale sans splénomégalie.

4/ Discussion diagnostic

Devant ce tableau on élimine

1 - une surcharge saline accidentelle =

un interrogatoire de la mère permet d'éliminer de façon formelle toute erreur de diététique.

La soupe de carotte a été normalement salée.

2 - une insuffisance cardiaque

le volume du coeur est normal.

l'enfant ne présente pas de signe fonctionnel :

pas de dyspnée, pas de cyanose

T.A. normale

il est d'ailleurs exceptionnel qu'une insuffisance cardiaque se révèle d'emblée par des oedèmes généralisés à cet âge.

3 - Une néphrite, un syndrôme néphrotique ont été éliminés sur l'absence d'albuminurie.

les lipides sont à 7 g

le cholestérol à 2,55 g

4 - Reste l'hypothèse d'une hypoprotidémie d'origine X ?

elle est réelle, il ne s'agit pas d'une hypoprotidémie de dilution :

les protides sont à 40 g Hématocrite 42

Na 141 Cl 102 K = 4,3

D.P. = inférieure à I0I8

Cette hypoprotidémie a été retrouvé à plusieurs reprise, elle a été confirmée par l'électrophorèse des protides et s'accompagne d'une discrète hypoalbuminémie.

Protides 40 g = albumine 58 % ce qui fait 23g20%o

α1 = 2 α2 9 B = I8 X : I4

S/G = 1,38

Cette hypoprotidémie s'accompagne aussi d'un effondrement des facteurs de la coagulation

prothrombine vraie à 20 %

proaccélérine à I0 %

procouverture à 35 %

TT0 à 30

fibrinogène non dosé

Cette hypoprotidémie révélée par un anasarque avec quelques hématomes aux points de piqûres n'est en apparence expliquée ni par une carence d'apport : l'enfant a un régime équilibré

n'a présenté aucune anorexie

pas de perte digestif.

Cette hypoprotidémie s'accompagne d'un gros foie

3 diagnostics sont possibles

1) une fibrose du pancréas dont on connait les formes révélatrices oedémateuses avec hypoprotidémie

Cet enfant n'a présenté aucun iléus méconial, aucun trouble digestif, ni signe respiratoire.

Test de la sueur sera raté.

2) une fructosémie

3) une galactosémie

La recherche dans les urines montre un clinistix - par contre la liqueur de Fehling est +.

La chromatographie des sucres dans les urines va mettre en évidence la présence de galactose en quantité importante par contre il n'existe pas de fructose.

Le dosage de la glycémie va montrer que l'ortotoluidine révèle un taux de corps réducteurs à 1,55, alors que la glucose oxydose montre un taux à 0,50

Le diagnostic est confirmé par le dosage de la galactose 1 phosphouridyl transferase erythrocytaire, effectué dans le service du Pr Alagille le 3.6.71 montrant que l'enfant a un taux à 1,5 unités.

Les témoins ayant 14.3. U.I.

B/ Le bilan de cette galactosémie va montrer les résultats suivants.

Examen à la lampe à fente à plusieurs reprise (-)

Test de Kunkel 44

La ponction biopsie hépatique, effectuée une fois les facteurs de la coagulation revenus à la normal montre :

"discrète steatose à volumineuses vésicules de nombreux aspects aciniformes traduisant vraisemblablement la présence de galactosémie". Il existe de plus une sclérose discrète au niveau des espaces portes"

La reprise de l'interrogatoire met en évidence 2 faits :

1) la consanguinité des parents
2) un fait important : la mère et la soeur avaient une aversion considérable pour le lait, très souvent retrouvée chez les parents de galactosémie; ce qui a une certaine importance pronostic, car la mère n'a pas pris de lait pendant sa grossesse.
3) Des épreuves de change en galactose ont été faites chez le père et chez la mère, les épreuves sont difficilement interprétable.
4) Des dosages de galactose 1 P uridyl transferase ont été demandé chez les 2 parents.

Evolution

A partir du 29 mai l'enfant est mis à un régime strict sans galactose

d'abord à l'hyperprotidine, puis au nutramigen, puis de nouveau à l'hyperprotidine, car cette dernière contient 2 à 3 % de galactose, le nutramigen en contenant plus (I2 %).

Enfin il est mis ultérieurement à l'AL II0 lait dépourvu en galactose chez Nestlé.

Sous l'influence du régime on note une fonte des oedèmes.

Disparition de la galactosémie

Remontée de la glycémie

Retour des facteurs de la coagulation à la normal.

L'enfant sort le I2 Juin 7I avec un régime comprenant

glucose	48 g	)
hyperprotidine	20 g	(
huile d'olive	I6 g	) Evian I20 g x 6
tapiocaline	35 g	(
chlorure de sodium	0,50 g	) soit 720 g
Calcium effervescent	I/2 comprimé	(
Stérogyl	4 gouttes	)

Revu 8 jours après sa sortie le 24.6 par le Dr REINERS

P. 3,770 prise de poids + I70 g

le foie semble moins ferme

On passe l'enfant à 5 repas + 3 cuillerées à café de Sinlac

Nouvelle hospitalisation en Septembre 7I =

pour vomissements en rapport avec une plicature gastrique et muguet buccal.

On note à l'examen une diminution de l'hépatomégalie.

On vérifie l'absence de sucre et en particulier de galactose dans les urines par chromatographie.

L'enfant sort avec une ordonnance de mycostatine + conseil de position en procubitus.

Le 23.9.7I

Consultation

- enfant de 5 mois P = 6,5I0 T = 6I

- examen clinique normal excepté le foie qui déborde encore de 2,5cm
- on retrouve encore l'asymétrie crânienne provoquée par le céphal-hématome.
- pas de trouble neurologique
- le développement psychomoteur semble satisfaisant = toutefois l'enfant ne se retourne pas encore lorsqu'il est sur le ventre.

En Décembre 7I

3ème hospitalisation

pour otite droite révélée par diarrhée, vomissements, fièvre.

L'enfant sort le lendemain avec ordonnance d'abiocine.

En Janvier 72

Consultation

Age 8 mois Poids 8,340 Taille : 69

- examen somatique retrouve encore une hépatomégalie de 1 travers de doigt
- éveil psychomoteur est correct.

Régime

On remplace l'AL II0 par le Vegebahy

I/2 Vegebahy le matin

dilué dans 80 cc d'eau

au repas de midi = 90 g de viande

légumes

fruit

I6 h. : I/2 Vegebahy dans 80 cc d'eau

Le soir une soupe + fruits.

Etude du
Syndrôme hémorragique
au cours de la galactosémie

I Résumé des 5 observations de syndrôme hémorragique

Nous venons de voir 2 observations détaillés auxquelles nous ajoutons 3 autres observations retrouvées dans la littérature. Pour une facilité de comparaison des 5 Observations nous nous permettons de résumer les 2 observations précédentes.

I lère observation = enfant B... Michel né le I5.9.I97I

(service du Dr Michon - Hôpital St-Michel)

Troubles digestifs au cours des premiers jours 'anorexie), avec hypotonie

Perte de poids de 770 g

Ictère le 7e jour

Syndrôme hémorragique le 9e jour intense

A l'examen : hépatomégalie avec bord inférieur dur, sans splénomégalie sans ascite

Examen biologiques

Anémie avec hypoplaquettose

effondrement des facteurs de la coagulation

du fibrinogène

test de floculation hépatiques +

transaminases non dosées

Diagnostic affirmé par

la chromatographie des sucres urinaires confirmé ultérieurement par le dosage erythrocytaire de la galacto 1 P uridyl transferase

Evolution sous traitement

a été rapidement favorable

Pas de cataracte

Bon développement psychomoteur

persistance de l'hépatomégalie

II 2e observation enfant R... Jean-Gabriel né le 29.4.I97I

(service Dr Alajonanine - centre hospitalier de Créteil.

Il s'agit d'une galactosémie révélée à 28 jours chez un garçon né de parents consanguins.

La symptomatologie est marquée par des oedèmes d'apparition brutale précédé de troubles digestifs (vomissements) avec prise de poids insuffisante au cours du 1er mois.

Il existe un syndrôme hémorragique plus discret quelques hématomes aux points de piqûres, mais très marquée au point de vue biologique

effondrement du complexe prothrombique

Le diagnostic est confirmé par la présence de galactose lors de la chromatographie des sucres urinaires, et le dosage erythrocytaire de l'nezyme.

L'évolution se fait favorablement comme dans l'observation précédente sous régime sans galactose.

Pas d'apparition de cataracte.

le développement psychomoteur se poursuit normalement

Seule persiste longtemps l'hépatomégalie.

III 5e observation enfant Sabine ... née le I6.3.I967

hospitalisée dans le service du Dr Mallet (hopital des enfants Malades) observation publiée dans revue du patricien.

Cette enfant est née au terme d'une grossesse normale. Accouchement sans incident.

PN. 2,850

l'aspect de l'enfant est satisfaisant. Sa mère lui donne le sein dès le I7 Mars.

Hospitalisée le 24 Mars dans le service du Dr Mallet pour

deshydratation de 450 g

Anorexie

Vomissement

Ictère

A l'entrée enfant de 8 jours deshydraté, ictérique hypotonique avec une hépatomégalie.

Le diagnostic évoqué est celui d'une infection néonatale, l'enfant est perfusée, une antibiothérapie est mise en route, et l'alimentation orale est reprise progressivement.

Le 25 Mars = quelques hématomes apparaissent aux points de piqûres

Le 29 Mars = à l'âge de I3 jours nombreuses ecchymoses et de volumineux hématomes sont notés.

A l'examen = abdomen distendu avec circulation collatérale - ascite

splénomégalie - hépatomégalie dure.

Examens complémentaires

Anémie à I.400.000

Plaquettes = 3I.000

TC illimité TS 7 minutes

taux de prothrombine 9,5 %

proaccélérine 1,8 %

procouverture 52 %

Sang lyse pas de rétraction du caillot possible

Au total association chez une enfant de I3 jours .

de signe d'anémie

" " d'hémorragies cutanées avec déficit des facteurs coagulation

et de signe de cirrhose

Le diagnostic est assuré par la chromatographie des sucres urinaires le contrôle de l'activité enzymatique a été faux une lère fois en raison d'une transfusion massive.

Le contrôle 8 mois plus tard met en évidence l'absence de galactotransferase.

Nous voyons de nombreux points d'identité avec la lère observation

IV 4è observation enfant Françoise

Observation publiée dans Bordeaux Médical par Dr Verger Guillard et collaborateurs.

Cette enfant n'a pas présenté de problème à la naissance PN : 3,140

à 7 jours = est noté un ictère intense

avec anémie normochrome

l'hypothèse d'un ictère par incompatibilité du système ABO est soulevée (mère ORH+ enfant ARH+). Il est fait 3 transfusions de sang. Recherche d'anticorps anti A est négative.

à l'âge de 3 semaines = présence d'hématomes

taux de prothrombine 27 %

l'enfant reçoit une nouvelle transfusion

à l'âge de 7 semaines = hospitalisation à l'hopital de Bordeaux pour tableau d'anasarque.

A l'entrée

Syndrôme oedémateux diffus avec ascite et circulation collatérale hépato et splénomégalie existence d'hématome diffus mais au niveau des points de piqûres.

hypotonie

Examens complémentaires

Anémie - hypoplaquettose

hypoprothrombinémie Taux de Pl 40 %

hypoprotidémie avec hyposérinémie

tests hépatiques normaux

cholestérol normal

transaminases modérément augmentées

Par ailleurs : glycémie = 0,48

Albuminurie

hyperamnoaidurie

méliturie : galactose identifié par chromatographie

Examen à la lampe à fente (-)

Ponction biopsie hépatique : 1 mois plas tard

Un 1er dosage de l'enzyme a été faussé car effectué après une transfusion

Un 2e dosage 3 mois plus tard révèle l'absence d'activité.

Le traitement par delta cortisone + régime sans galactose a amené rapidement une amélioration.

V 5e observation - enfant F. Bernard né le 23.V.1957

publiée par Dr R. Joseph Ribiero Job. Nezeloff annales de pédiatrie.

Cet enfant est né après) une grossesse normale
) un accouchement id.

Il est nourri avec un lait sec I/2 écremé

Au 3e jour apparition d'un ictère intense, qui persistera un mois environ.

l'enfant est anorexique - refuse les biberons, mais il ne présente pas d'autre trouble digestif, il reprend son poids de naissance à 1 mois.

Au 3e mois, les parents remarquent une augmentation rapide du volume de l'abdomen, celui-ci devient hypotonique, apathique, ne sourit

plus, il est hospitalisé le 30.8.57 dans le service du Dr Joseph (Hôpital des Enfants Malades) enfant de 3 mois P : 6,200 T : 58cm énorme distension abdominales avec oedèmes des O.G.E. et des M.I. circulation collatérale, le foie est difficilement perçu très dur la rate ne peut être perçue.

le développement psychomoteur semble normal

Examens complémentaires

NF : GR = 2.710.000 G.B. : 11.500

hypoprotidémie marquée 47 g.

avec perturbation marquée du temps de Quick

" de Procouverture

la proaccélérine est normal

les tests de floculation sont subnormaux

baisse du rapport d'estérification du cholestérol

A l'examen des urines

Albuminurie

Méliturie : identification du galactose par la phenylhydrazine (nombreux cristaux de galactosazone)

Examen à la lampe à fente = discrète opacités cristalliniennes

Ultérieurement seront effectuées :

Ponction biopsie hépatique : diagnostic d'hépatite chronique cirrhogène

Dosage de la galactotransferase dans les hématies

L'évolution a été favorable sous traitement

(Delta, cortisone, régime)

les ponctions biopsies hépatiques ont été pratiquées la dernière I4 mois après le début du régime.

II Etude clinique

I Symptômes précédent le syndrôme hémorragique

Nous avons vu au cours de ces 5 observations qu'il n'avait pas été noté
/ de problème majeur ni au cours de la grossesse ni au cours de l'accouchement.

Des signes digestifs apparaissent très tôt, dès la première semaine ils sont constants

1) trouble de l'alimentation

Refus du biberon 3 f/5

vomissement 2 fois /5

Pas de diarrhée

2) courbe pondérale anormale

Perte de poids importante 3 f/5

Prise de poids insuffisante 1 f/5

3) L'ictère ne manque pas

Précoce entre le 3e et le 7e jour

Intense 4 fois/5 (I64 mg 264 mg)

Rarement fugace 1 f

Peut se prolonger pendant un mois

Nous n"avons pas de dosage séparant la bilirubine directe ou conjuguée, de la bilirubine indirecte permettant de préciser le type de l'ictère.

II Les hémorragies

1) début

dans l'observation n° I, les hémorragies apparaissent au 8e jour, dans l'obs. N° 3 au IOe jour.

donc 2 débuts précoces

dans les observations 2 et 4 = autour du 20e jour

dans la dernière observation il n'y a pas d'hémorragie extériorisée.

2) description

le syndrôme hémorragique est surtout marqué par des hématomes siègeant d'abord aux points de piqûres - 4 f/4

puis ces hématomes vont s'étendre de façon importante dans 2 observations;

- perfusion de veine épicranienne donnant d'importants hématomes pariétaux
- aux niveaux des veines des plis du coude
- hématomes des triangles de scarpa dus aux prélèvements par voie fémorale
- seul un hématome de la région orbitaire dans l'observation n°1 semble spontané

- enfin se discute l'étiologie du cephalhématome dans l'observation n° 2 - peut-il être intégrer dans le cadre du syndrôme hémorragique ?

Il est à signaler que l'on ne retrouve pas dans ces 5 cas d'hémorragie des muqueuses

- pas d'hématémèses, ni moelena
- pas d'hématurie

de même, dans les 5 observations, pasde syndrôme clinique faisant évoquer une hémorragie méningée.

III Les signes associés au syndrôme hémorragique

Dans l'observation n° I, seule est noté l'hépatomégalie dure

Dans les autres observations le syndrôme hémorragique s'accompagne d'un syndrôme oedémateux avec ascite, hépatosplénomégalie.

Dans l'observation n° 3, le syndrôme hémorragique est intense, mais s'accompagne d'un tableau de cirrhose

Donc dans ces 2 observations, les hémorragies dominent le tableau clinique.

Dans les observations suivantes 2 et 4 les hématomes sont présents certes, mais sont à l'arrière plan par rapport au syndrôme oedémateux très important, avec distension abdominale, oedème des membres inférieurs considérable, hépatosplénomégalie.

Enfin, dans la dernière observation n° 5 il n'y a pas d'hémorragie extériorisé. Le tableau clinique est celui d'une cirrhose.

Seule la biologie révèle l'anomalie des facteurs de la coagulation.

III Etude biologique

I/ Anémie

est retrouvée de façon constante

quelquefois très intense dans l'observation n° 3

La thrombopénie 3 f/5

relative dans l'observation n° I

importante dans l'observation n° 3

signalée mais non chiffrée dans l'observation n° 4

II/ L'exploration hépatique

1) hypoprotidémie

elle est signalée dans toutes les observations hypo albuminémie avec inversion du rapport sérine globuline

2) les facteurs de la coagulation sont eux aussi altérés dans les 5 cas.

l'altération porte sur le complexe prothrombique de façon constante ainsi que sur la proaccélérine, les autres facteurs sont eux aussi diminués.

Le fibrinogène n'a été dosé que dans une seule observation il était effondré.

3) Autres fonctions hépatiques

sont altérés de façon discontinu

- la bilurubine

Tableau récapitulatif des signes cliniques du syndrôme hémorragique

Observation	I Michel	II Jean-Gabriel	III Sabine	IV Françoise	V Bernard
Sexe	M	M	F	F	M
Grossesse	Nl	N	N	Nl	N
Accouchement	Césarienne PN : 4,230	3,650	2,850	3,650	4,220
Début des troubles	lè semaine	lè semaine	lè semaine	lè semaine	lè semaine
Perte de poids	+	+	+		+
Vomissements			+		
Somnolence	+		+		
Ictère	+	+ fugace	+	+	+
jour d'apparition du synd?Hémorrag.	8e jour	céphalhématome puis 20e jour	I2e jour	2Ie jour	pas de syndrome hémorragique extériorisé
Description des hémorragie	Hématome aux pts de piqures puis extension des hématomes +++	Hématomes aux pts de piqures très modérés	hématomes aux points de piqures puis extension +++	id mais hématone sans extension	0
Hematenèse melena	0	0	0	0	0
Autres hémorragies	0	0	0	0	0
Signes associés hépatomégalie	+	+	+	+	+
Synd.oedémateux avec ascite	0	+	+	+	+
Consanguinité		+			

n'est pas augmentée au moment du syndrôme hémorragique, mais il a existé un ictère néonatal (obs. 4 et 5)

elle était augmenté lors des 2 syndrômes hémorragiques les + précoces (obs. 1 et 3)

- les tests inflammatoires hépatiques

sont 2 f/4 positifs

2 f à peu près normaux

1 fois non recherchés

- le cholestérol estérifie, les transaminases

les phosphataises alcalines n'ont pas été dosées de façon assez constante pour en déduire une conclusion.

4) La ponction biopsie hépatique

est pratiquée 3 fois sur 5

dans l'observ. N° 2 = "discrète steatose à volumineuses vésicules, avec de nombreux aspects aciniforme, discrète sclérose au niveau des espaces portes

dans l'observ. N° 4 = "lésion de cirrhose annulaire très marquée avec tendance à la microbulation.

dans l'observ. N° 5 "lésion d'hépatite chronique cirrhogène"

III Autres examens complémentaires

Glycémie tantôt normale, tantôt basse, tantôt élevée lorsque le dosage n'est pas pratiquée avec la méthode de la glucose oxydase

Albuminurie assez fréquente, avec aminoacidurie

Méliturie constante

la chromatographie des sucres urinaires en révélant le galactose conduit au diagnostic dans les 4 observations
dans la 5e observation, l'identification du sucre a été faite par la phénylhydrazine

La certitude du diagnostic est apporté par le dosage de la galacto 1 P uridyl transferase : dans les 5 observations, les taux sont très bas, voire effondrés.
Enfin l'examen à la lampe à fente a été normal dans les 4 observations, quelques petites opacités dans l'observation n° 5.
En conclusion, on peut tenter d'isoler un syndrome hémorragique au cours de la galactosémie marqué :

Du point de vue clinique par sa

variabilité dans le temps

dans l'intensité

toujours précédé de signe digestifs

s'accompagnant d'une hépatomégalie

le + souvent d'une cirrhose

hémorragies provoquées

Du point de vue biologique

anémie

constance de l'altération des facteurs de la coagulation

Perturbation des autres fonctions hépatiques

Principaux examens biologiques

Observations	I Michel	II Jean-Gabriel	III Sabine	IV Françoise	V Bernard
numération	3.000000	4.000.000	I.400.000	Anémie	Anémie
plaquettes	80000		3I.000	hypoplaquettose	2.7I0.000
Protides totaux	39 g/l	40 g/litre		hypoprotidémie	47g Gl I8 Al.28
Prothrombine	I0% 28% après PPSB	20%	9,5%	40%	I8" I5"
Proaccélérine	I0% I0%	I0%	1,8%	"	
Proconverture	I0% 20%	35%	52%		I'20" 45"
facteur Stuart	I0% 20%				
fibrinogène	1,30 indosable	non dosé	non dosé	non dosé	non dosé
Tests de floculation	++	+		Mx	à peu près Mx
estérification du cholestérol				N'	Rap $\frac{E}{J}$: 0,42
Transaminases	-	-	-	modérément élevées	
Bilirubine	+	N'	+	N2	N2
Ponction biopsie hépatique		discrète steatose		cirrhose annulaire	hépatite chronique cirrhogène
Méliturie	+	+	+	+ galactose (chromatographie)	+ galactose réaction avec phenylhydrazine
Albuminurie	+	+	+	+	+
Dosage de la galacto uridyl transferase	effondré	id	id	id	id
FO	+-	-	-	-	- +

enfin anomalie métabolique

Méliturie qui oriente vers le diagnostic

la confirmation étant apporté par le dosage de l'enzyme dans les hématies.

Il s'agit d'un syndrôme hémorragique dont nous allons essayer de voir les différentes possibilités de mécanisme.

IV Etiopathogénie du syndrôme hémorragique

Avant d'aborder les hypothèses de mécanisme du syndrôme hémorragique, revoyons le tableau des différents facteurs de la coagulation leur synthèse par le foie

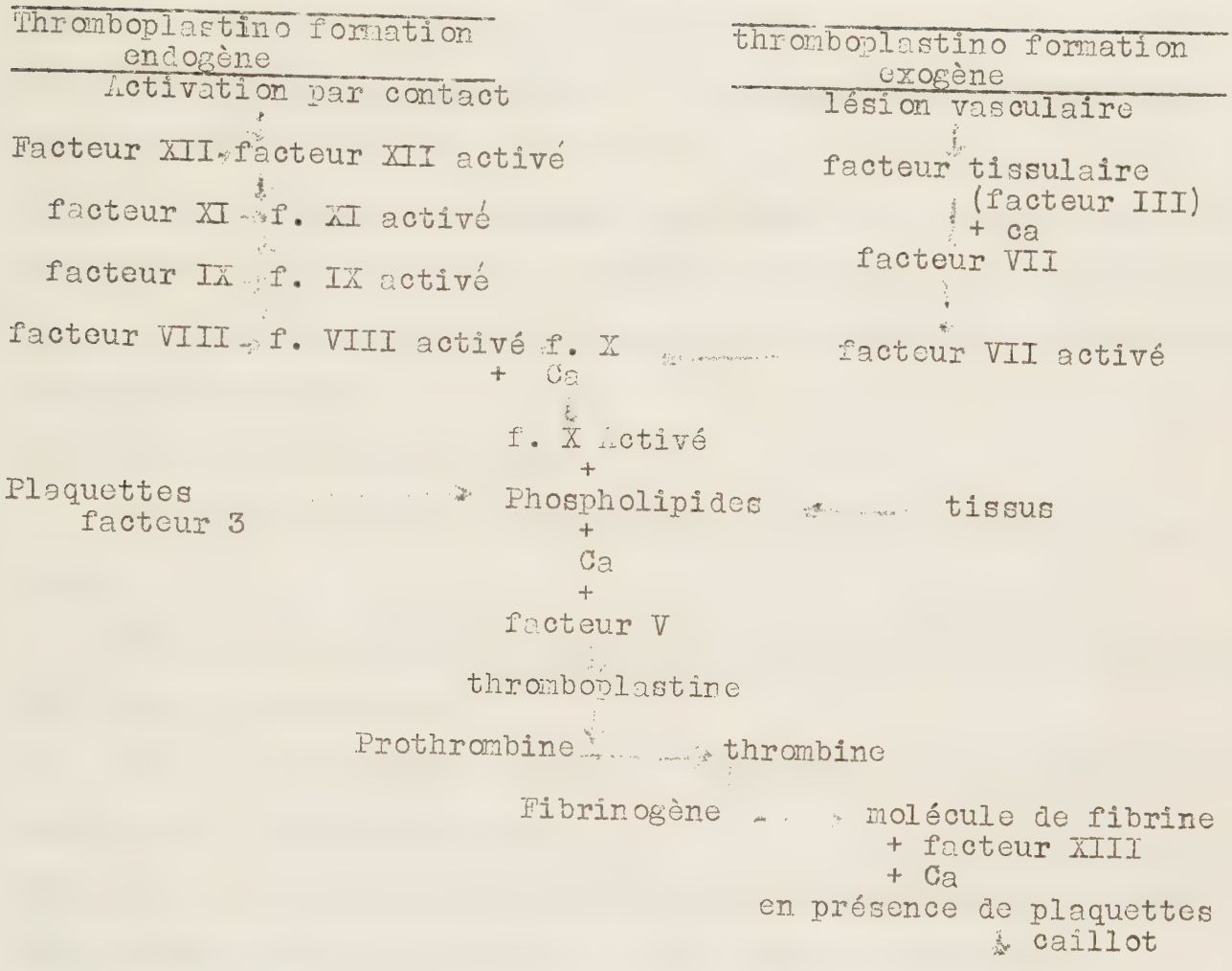
le rôle de la vitamine K

leur consommation au cours de la coagulation.

Le 2 tableau résumera la coagulation.

Facteur n°	Nom	Synthétise par le foie	Avec vit K+ Sans vit K-	consommé + non consommé -
.XIII	Stabilisant la fibrine	+	-	+
.XII	Contact (Hageman)	+	-	-
.XI	PTA ou antihémophilique C	+	-	-
.X	Stuart	+	+	-
.IX	Antihémophilique B	+	+	-
. VIII	" A	+	-	+
.VII	Proconvertine	+	+	-
.VI	Accélérine			
. V	Proaccélérine	+	-	+
. IV	Calcium			
.III	Thromboplastine tissulaire			
. II	Prothrombine	+	+	+
. I	Fibrinogène	+	-	+

Schéma de la coagulation



I Quel est le mécanisme de ce syndrôme hémorragie est le ler problème ?

1) nous commencerons par étudier le rôle de l'insuffisance hépatique, puisque dans les 5 observations nous retrouvons les signes cliniques et biologiques évoquant l'atteinte de la cellule hépatique

2) Devant la fibrinopénie, l'hypoaccélérinémie et la thrombopénie nous discuterons si ne s'associe pas un élément du syndrôme dit "de défibrination".

II D'autres questions se posent ?

1) Pourquoi le syndrôme hémorragique se rencontre t-il de façon précoce

2) Pourquoi le syndrôme hémorragique n'existe t-il que dans certains cas de galactosémie.

3) enfin 3 observations relatent l'existence d'une thrombopénie quelle est l'étiologie de celle-ci.

Voici les principaux problèmes posés par l'étiopathogénie du syndrôme hémorragique au cours de la galactosémie congénitale.

I Quel est le mécanisme ?

I Rôle de l'insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique, au cours du syndrôme hémorragique est retrouvée sur plusieurs points.

1) elle est clinique

Dans toutes les observations sont notés de façon constante

l'ictère 5 f/5, la splénomégalie 5/fois, très souvent le syndrôme oedémateux, enfin un tableau de cirrhose typique 4 fois

2/ elle est biologique

nous avons vu :

l'hypoprotidémie avec hypoalbuminémie

la baisse des facteurs de la coagulation

les réactions de floculations + positives
-

la bilirubine élevée

un trouble de l'élimination de la BSP n'a pas été recherchée.

les transaminases sont tantôt normales, tantôt un peu élevées.

3/ elle est retrouvée lors de l'étude anatomopathologique

a/ initialement existe une transformation graisseuse avec fibrose diffuse

Cette fibrose est non inflammatoire, elle prend son départ dans les territoires conjonctifs des espaces portes, et se prolonge dans les lobules hépatiques sous forme de travées.

b/ les altérations cellulaires

- augmentation de la taille des cellules
- clarification de leur cytoplasme
- des altérations nucléaires (anisocaryose) (Joseph Ribière)
- puis les cordons cellulaires se métamorphosent et réalisent la lésion classique de la transformation pseudo-glandulaire.

(Craig - Gellig - Hsia - Donnel)

Les cordons cellulaires prennent une disposition glandulaire et acineuse avec organisation radiaire des cellules hépatiques autour des canalicules biliaires. Cette dédifférenciation pseudo-tubulaire constituerait un élément de présomption en faveur du diagnostic de galactosémie.

c/ enfin on obtient une cirrhose de type portal avec fibrose.

/ il existe aussi des modifications histochimiques au niveau du foie

- coloration au carmin de Best) (moins importante
  acide de Schiff)
- diminution de la phosphorylase
- " du glycogène

e/ Important : un certain degré de ces lésions est reversible sous l'influence du régime

4/ on cherche à donner à l'insuffisance hépatique une explication physiopathologique

a/ quel est l'agent toxique responsable des lésions de la cellule hépatique et son mécanisme

pour Schwartz il s'agit du galactose 1 P

Quel est le mécanisme

1) pour Komraver il s'agit d'un effet inhibiteur du métabolisme du glucose

L'action est indirecte = par suite de l'augmentation du galactose

1 P, celui-ci entraine une diminution du taux de glucose utilisable par la cellule.

Se pose le problème du siège de cette inhibition

- pour certains auteurs (Schwartz) inhibition au niveau de la glycogenolyse
- pour d'autres (Tada) c'est au niveau de la glycogenèse

il semble bien que les 2 voies puissent être atteintes

- il existerait un phénomène compétitif avec les enzymes :

. Phosphoglucomutase

le galactose 1 P réagit avec cette enzyme et devient du galactose 6 P.

Cette phosphoglucomutase ne peut plus intervenir plus dans le métabolisme du glucose :

Glucose 1 P ⇄ Glucose 6 P.

or le glucose 6 P est un carrefour important.

Cette enzyme intervient aussi :

dans la formation et l'utilisation du glycogène

" la synthèse des mucopolysaccharides

- " des acides nucléiques

" " protéines

. Il n'a pas été trouvé d'inhibition au niveau de la glucose 3 Phosphatase ni au niveau de la glucose 6 Phosphatase déhydrogenase dans le foie.

. De même aucun blocage n'a été mis en évidence (Gentil) entre le glucose 6 P et les trioses phosphates lors de la voie d'Embden Meyeroff glucose 6 P ⟶ fructose 6 P

fructose 6 P ⟶ F" 1-6 P. ↴
Trioses Phosphates

2) 2° mécanisme invoqué = réduction de l'ATP cellulaire

Pour Lestradet le galactose 1 P en s'accumulant dans la cellule entraine un déficit de l'AT.P

Un certain nombre d'expérience rendent compte de cette théorie :

- il se produit une diminution des activités de l'ATP dans le foie chez l'animal lors d'un régime riche en galactose (Schwartz)
- de même le taux de l'ATP diminue dans les hématies d'un sujet galactosémique recevant un régime riche en lactose (Schwartz).

Cependant le taux d'ATP cellulaire n'est pas proportionnel à la quantité de galactose 1 P accumulé.

b/ 2 Agent toxique le galactitol

Il s'agit d'un alcool résultant de la réduction du galactose (Egan et Wells).

Cet alcool a été retrouvé dans le foie + (ainsi que le cerveau et le cristallin).

Il est éliminé dans les urines après une charge en galactose.

Pour Egan et Gilzellmam, il s'agit du véritable agent toxique, mais son mécanisme d'action n'est pas élucidé.

Son rôle sur la cellule hépatique peut-il être comparable

à celui de l'alcool éthylique. Dans cette hypothèse, il convient d'admettre que l'alcool déshydrogénase n'est pas activé sur le galactitol.

c/ à quel niveau se situe le blocage de la synthèse protéique

Nous avons vu qu'il existait des perturbations au niveau du noyau et du cytoplasme de la cellule hépatique.

La synthèse des protéines est-elle perturbée à partir des acides nucléiques du noyau, à partir des acides nucléiques messager dans le ribosome, au niveau des mitochondries, contenant les enzymes du cycle de Krebs et permettant la recharge en ATP.

Quoique beaucoup étudiée, la physiopathologie de l'atteinte hépatique dans la galactosémie n'est pas totalement expliquée. Un fait est certain = c'est la réparation des lésions cellulaires lors de l'arrêt du toxique et la reprise de la synthèse protéique.

II Rôle du syndrôme de défibrination

Ce syndrôme peut être l'expression de 2 processus

a) soit fibrinolyse avec fibrigenolyse et protéolyse

PLASMINOGENE

Activateur tissulaire (thermolabile-thermostable) soluble et insoluble

Activation spontanée (Stess anoxie

Activateur - Proactivateur

Lysokinase

A/ Microsomes
- tissus
- endothelium vasculaire (veine)
- éléments figures

B/ Humeur
urines
enzymes postatiques
lait - larme salive

Tissulaire soluble
Plasma sérum
Microbienne
Streptokinase
Staphylokinase

PLASMINE

Substrats
- fibrine - fibrinogène ——— produit de dégradation
Antithrombine VI
- facteur labile de la coagulation V et VIII
- autre facteur de la coagulation II VII IX X

b) soit coagulation intra vasculaire disséminée (CID) encore appelée coagulopathie de consommation due :due :

- soit à l'irruption de substance thromboplastique tissulaire dans la circulation

- soit à une déviation pathologique de l'hypercoagulabilité qui est physiologique les lers jours de la vie. Des microthrombus disséminés se forment consommant plus ou moins complètement les plaquettes, le fibrinogène et le pool disponible des autres facteurs de la coagulation.

c) enfin rappelons que les 2 mécanismes peuvent s'intriquer. L'existence de ces syndromes dans la pathologie du nouveau-né est

une notion récente =

nous savons qu'ils reconnaissent des causes déclenchantes propres à la pathologie néo-natales :

- l'anoxie et ses conséquences acidose - ralentissement circulatoire
- le choc
- l'hémolyse intra vasculaire
- les facteurs tissulaires libérés par les cellules anoxiques, le liquide amniotique
- l'infection
- la détresse respiratoire cause d'anoxie.

d) Il existe des caractères cliniques et biologiques le début est très précoce, dès les premières 24 h, les hémorragies sont diffuses intenses.

Cutanées et muqueuses (hématémèse melena hematurie)

Les signes biologiques sont constants =

Thrombopénie
hypofibrinémie
Abaissement des facteurs V II VIII
Allongement du temps de thrombine

Nous envisagerons la possibilité de ce syndrôme lorsque le début du syndrôme hémorragique a été précoce, lorsque celui-ci a été intense et biologiquement caractérisé par la thrombopénie, l'effondrement des taux du fibrinogène et du facteur V. Ces circonstances ne sont rencontrées que dans l'observation n° I et n° 3.

Dans ces 2 observations, on ne retrouve pas de cause au moment de

la naissance (pas de détresse respiratoire pas d'anoxie).
Le début du syndrôme hémorragique ne survient pas dès les lères 24h mais à la fin de la lère semaine.
Le syndrôme hémorragique ne comporte pas d'hémorragie muqueuse mais des hématomes diffus, les hémorragies sont plus provoquées que spontanées. Bien que le tableau clinique soit un peu différent, les 2 nouveaux-nés présentent une altération de l'état général avec deshydratation, or tout état de choc peut être à l'origine d'un syndrôme de défibrination.

La galactose phosphate ou un des métabolisme intermédiaire ne pourrait-il pas induire un tel syndrôme par choc ou anoxie.

Le syndrôme biologique est très évocateur puisque

	observation n° I	n° 2
Plaquettes	80.000	3I.000
fibrinogène	indosable	non dosé
Prothrombine	≤ I0 %	9,5 %
Proaccélérine	≤ I0 %	1,8 %
Pas d'anticoagulant décelé		

Mais, il n'a pas été rapporté de preuve anatomopathologique lors des syndrômes hémorragiques de galactosémie (pas de microthrombus). Un syndrôme de CID relevant d'une détresse respiratoire par exemple peut se rencontrer au cours d'une galactosémie.
Il nous est difficile de conclure sur l'existence d'une coagulation intra-vasculaire disséminé dans ces 2 observations.

II Autres questions

1) Comment expliquer le caractère précoce de survenue du syndrôme hémorragique ?

a) le caractère néo-natal des accidents hémorragique peut-il être induit par la baisse physiologique des facteurs de la coagulation connu sous le nom "d'hypoprothrombinémie physiologique du nouveau-né" et rendant compte de nombre des classiques maladies hémorragiques du nouveau-né =

La 1ère semaine chez le nouveau-né est en effet marquée par la diminution des facteurs du groupe de la prothrombine.

La cause en serait la carence en vitamine K (du au jeune néo-natal, à la flore intestinale non-active du à l'incapacité fonctionnelle transitoire de l'hépatocyte.

Le taux peut être assez bas pour entrainer un syndrôme hémorragique, les hématémèses sont fréquentes.
Biologiquement, le complexe prothrombique c.a.d les facteurs II VII et X sont altérés mais le fibrinogène et le facteur V sont normaux.

Plaquettes sont Nles.
nous ne pouvons dire si ces perturbations viennent se surajouter aux perturbations hépatiques induites par le galactose phosphate, pour expliquer la précocité du syndrome hémorragique.

b) l'apport excessif de lactose par rapport au poids, peut-il jouer un rôle ?

galactosémiques
tous les nouveaux-nés/ reçoivent la même ration de lactose, rares sont ceux qui débutent par un syndrôme hémorragique, ce qui amène l'autre question.

2) Pourquoi le syndrôme hémorragique n'exist-il que dans certaines formes de galactosémie
Existe-t-il une sensibilité individuelle ?

3) enfin quelle est l'étiologie de la thrombopénie, retrouvée signalée dans 3 observations sur 5, si elle ne fait pas partie d'un syndrôme de CID.

nous avons vu l'atteinte du système hématopoiètique à propos de l'anémie. La thrombopénie est-elle d'origine toxique ? par le galactose phosphate ?

V Diagnostic du syndrôme hémorragique au cours de la galactosémie

2 problèmes

I Devant un syndrôme hémorragique reconnaitre la galactosémie

1) Le diagnostic positif repose sur :

a) anamnèse = ce syndrôme hémorragique a été précédé de troubles digestifs, d'ictère, de perte de poids

b) ce syndrôme hémorragique n'est pas isolé il existe une hépatomégalie, voire déjà les signes de cirrhose

c) la biologie apporte des arguments particuliers :

anémie

tests d'insuffisance hépatique +

Glycémie totale généralement élevée / glucose oxydase normale

Albuminurie avec hyperaminoacidurie

Méliturie.

Des examens fondamentaux vont affirmer le diagnostic

. chromatographie des sucres urinaires met en évidence le galactose La chromatographie sur papier est délicate du fait de la quantité importante de galactose urinaire et la proximité des 2 sucres sur la chromatographie, la distinction peut être difficile.
La chromatographie sur gel est la meilleure méthode.

. Tests de tolérance au galactose, en étant à l'origine d'une surcharge peuvent être à l'origine d'accidents [illegible]d 'hypoglycémie sévère).

Ces tests doivent être réservés aux enfants plus grands et aux formes mineures.

2 voies per os 1,50 g/Kg IV 0,50 g/Kg

<u>normalement</u> = L'élévation de la galactosémie n'excède pas 0,I5 à 0,20 g/litre et disparait après 2 heures.
L'excrétion urinaire est peu importante et de courte durée.
<u>chez le galactosémique</u> = la galactosémie augmente rapidement et fortement 2 à 3 g/litre, ne disparait qu'après 8 h. la galactosurie est également forte et prolongée.

. Le dosage de la galactose 1 P uridyl transferase dont il existe de nombreuses techniques :

- soit par la méthode de consommation d'oxygène (Kirkman)
- soit par la méthode de consommation de l'uridine diphosphoglucose.
- enfin dosage du galactose 1 P accumulé dans les hématies.

2) le diagnostic différentiel

a lorsque le syndrome hémorragique est au 1er plan, comme nous avons vu dans 2 observations, et survenant à la période néonatale, les diagnostics évoqués sont :

- 1 - le diagnostic différentiel le plus discuté est celui d'hépatite aigue au cours des infections néonatales, car les troubles digestifs sont importants, la deshydratation est fréquente, des troubles neurologiques peuvent se voir.

A l'examen = peuvent être constatée une hépatosplénomégalie avec purpura.

Lors des examens complémentaires :

Anémie thrombopénie

Altérations des épreuves hépatiques

mais les différents prélèvements bactériologiques (prélèvements gorge, pharynx copoculture uroculture, hémoculture, culture de lcr) révèlent la présence d'un germe, ou les différentes recherches virologiques sont positives.

Il peut s'agir de - septicémie à gram ⊕ Strepto

Staphylo

- ⊖ Pyocyanique

Entérobactérie

- listeria

- Septicémie virale = (virus de l'hépatite
) inclusions cytomégalique
(rubéole
) herpex
parasitaire = toxoplasmose

2 peut se discuter un syndrôme de defibrination, et la recherche de son étiologie, nous avons vu les causes déclenchantes et la symptomatologie de celui-ci lors de l'étiopathogénie.

3 l'hypoprothrombinémie physiologique

nous avons vu aussi les principaux caractères lors de l'étiopathogénie.

4 les autres étiologies de syndrôme hémorragiques néonataux seront plus rarement évoqués

a) la pathologie congénitale

car ces affections se révèlent rarement à la naissance par un syndrôme hémorragique et lors de l'étude biologique le déficit ne porte que sur un seul facteur, nous ne ferons que citer :

- afibrinogènie congénitale
- hypoproconvertinémie constitutionnelle dont il existe une forme précoce
- hypoproaccélérinémie constitutionnelle
- déficit congénital en facteur X
- " " " XIII
- hypoprothrombinémie congénitale

b) les thrombopénies isolées

amégacaryocytose congénitale

incompatibilité sanguine foeto maternelle

b Lorsque le syndrôme hémorragique n'est qu'un des éléments du tableau de cirrhose ou d'un syndrôme oedémateux.

Il faut alors rapporter le syndrôme hémorragique ou le syndrôme oedémateux à l'insuffisance hépatique chronique diagnostic avec les autres cirrhoses métaboliques fructosémie par exemple.

II Diagnostic d'un syndrôme hémorragique néonatal au cours d'une galactosémie.

est le 2e problème

Le reconnaitre est facile puisque l'attention est attiré par des hémorragies plus difficile est d'identifier :

(1 le syndrôme de CID
) 2 la maladie hémorragique
(3 insuffisance hépato cellulaire

V Evolution

Ne peut être envisagée que sous traitement

I Evolution du syndrôme hémorragique

1) Clinique

des cas n° 1 nous observons une rapide amélioration de signes hémorragiques après 2 exsanguino transfusion et régime par le galactominn.

Les hématomes persisteront 3 semaines dans cas n° 3, des transfu-

sions de sang repétées et massives, et le régime par nutramigen amènent la résorption rapide des hémorragies des cas n° 4, des transfusions et le régime entrainent une résorption rapide des hématomes.

2) Biologie

nous insisterons sur la réparation rapide des facteurs de la coagulation après l'exsanguino (n° 1). La correction des troubles pose le problème de l'effet épurateur de l'exsanguine transfusion sur le galactose, et la correction des troubles métaboliques.

Les troubles biologiques se réparent en 2 semaines dans l'observation n° 3.

Amélioration biologique en quelques jours dans cas n° 2, 4 et 5.

Ainsi, dès la suppression du toxique, la réparation biologique est très rapide

II Evolution des autres symptômes hépatiques

Le syndrôme oedémateux (observ. 2 et 4) disparait en quelques jours.

La régression de l'ascite est très rapide (n° 3)

" " de l'ictère aussi

La croissance pondérale se normalise normalement (cas n° 5)

Seule persiste dans les 5 observations l'hépatomégalie : après 6 mois (n° I) après 8 mois (n° 2) après plusieurs mois

pour les autres cas, le cas n° 5 a fait l'objet de 4 ponctions hépatiques échelonnées sur plus d'un an.

2 mois après la suppression du régime lactée il existe

"D'importantes altérations cellulaires avec augmentation de taille des cellules et une clarification généralisée de leur cytoplasme (dégénérescence ballonisante).

Une fibrose non inflammatoire prenant son départ dans les territoires conjonctifs des espaces portes et prolongées dans les lobules hépatiques sous forme de travées.

5 mois après suppression du régime lactée (biopsie 3 mois après la 1ère)

La sclérose, la fibrose des espaces portes apparaissent sensiblement au même degré en revanche les anomalies cellulaires ont disparu.

9 mois après la suppression du régime lactée

"l'aspect est différent de la PB précédente.

Les cellules hépatiques paraissent de nouveau volumineuses et anormalement claires.

En fait cette clarification cellulaire est liée à une surcharge glycogénique.

Aucune lésion dégénérative, aucune altération nucléaire ne sont observées.

De plus la sclérose parait moins importante, elle est tota-

lement dépourvu de cellules inflammatoires et de néo canalécules biliaires.

- 14 mois après suppression régime lacté

"La sclérose est très grêle, pauci cellulaire.

Les cellules hépatiques sont parfaitement normales possèdent une taille normale et une surcharge importante en glycogène :

III Le développement psycho-moteur

semble satisfaisant dans les 5 observations -

il n'a pas été décrit dans ces "

de gros retard au moment du Diagnostic.

IV L'examen à la lampe à fente est resté normal dans ces 5 observations.

VI Traitement

I Du syndrome hémorragique

1) Les méthodes

1) Vitamine K1

On emploie la vitamine K1 naturelle liposoluble

IM : dose préventive 0,5 à 1 mmg

" curative 5 à 10 mmg

IV " " 5 à 10 mmg

en IV l'action est rapide 6 h.

la durée d'action est de 48 heures

2) Sang total citraté et frais

La dose est de I5 ml pour remonter de I0 %, l'hématocrite par kg

3) le plasma frais congelé (conserve l'activité antihémophile)

4) PPSB (prothrombine proconvertine facteur Stuart facteur antihémophilique B)

on dispose d'ampoule de 3,5 ml dont l'activité en ces facteurs équivaut à l'injection de 80 ml de plasma.

L'action est immédiate.

5) Perfusion de concentré plaquettaire

1 unité plaquettaire est largement suffisante pour couvrir les besoins du nouveau-né

6) Exsanguino transfusion

qui corrige les déficits complexes et importants.

7) enfin l'héparinothérapie qui représente le traitement logique, n'est pas sans danger et son emploi est actuellement très discuté 5 mg/kg/24 h.

2) Indications

La vitamine K1 peut être injectée sans danger dans tous les cas de syndrôme hémorragique, même en traitement préventif.

Les indications des autres thérapeutiques dépendent essentiellement du type de syndrôme hémorragique.

Dans avitaminose K et baisse physiologique du complexe prothrombique :

vitamine K1

Sang total

PPSB

Lors de CID

le PPSB est contrindiqué ++

l'exsanguino transfusion est efficace

associée ou non à l'héparinothérapie. Lors d'une thrombopénie isolée, concentré plaquettaire

enfin lorsque le syndrôme hémorragique est intense ⟶ exsanguino transfusion, nous avons vu que dans l'observation n° I l'Exsanguino T a été envisagé en raison de la chute des facteurs de la coagulation et dans un autre but : pour épurer le galactose 1 P et pour donner la possibilité aux hématies injectées de métaboliser le galactose 1 P restant si cette éventualité est possible.

II De la galactosémie

Repose sur l'exclusion totale du galactose dans l'alimentation c.a.d supprimer le lait et ses dérivés.

1 Le régime

A sont exclus tous les aliments contenant du lactose

Lait laitages

friandises patisseries

beaucoup de comprimés médicamenteux ayant le lactose pour excipient.

- Un autre précurseur est le Styachose (tetrasaccharide) dont l'hydrolyse fournit du fructore glucose et galactose (on le trouve dans le soja) le raffinose donne du galactose de même les polysaccharides animaux sont aussi source de galactose (langue de boeuf - cervelle - rate).

B Les aliments permis

les substitutifs du lait

- lait sans galactose -galactomin AL IIO
- préparation à base de caseine (nutramigen)
- les farines de soja seraient à déconseiller en raison du styachose.

C'est le passage rapide à un régime légume et viande qui permet un régime équilibré (il faut informer la mère que de nombreuses préparations du commerce viande et légumes contiennent du lactose.

C Médicaments adjuvants

les vitamines D et du groupe B

Les résultats sont très favorables lorsque le régime est institué tôt.

La durée du traitement s'étend à toute la vie, bien que l'introduction du galactose à un âge avancé semble mieux tolérée.

Le, régime peut être contrôlé par le dosage du galactose 1 P dans les erythrocytes

III Traitement préventif

Le dépistage des nouveaux-nés galactosémiques :

soit dans la fratrie d'un "

soit de la même façon que le test de Guthrie pour dépister la phénylatonurie.

Enfin chez la mère heterozygote, pendant la grossesse suppression du galactose.

Car on sait que certains troubles en particulier la cataracte peuvent être constitués dès la naissance.

Tableau du régime

Aliments	Autorisés	Interdits
laits et produits laitiers	AUCUN Simon "laits" sans lactose (galactomnn)AL 110	laits de femme et d'animaux laits industriels " malto Yaourt fromage crême
origine animale	Viandes Poissons oeufs Hyperprotidérie	foie cervelle quenelles Viandes en sauce Charcuterie
Farineux	Pain Farines non lactées Blédine 5 céréales Farine Sinlac Nidine Vegelact B)?(styachose) O)	Pain de mie Biscottes Pain au lait Brioche Farine lactée Blédine 1è et 2e Âge
Graisses	Huile Margarine Astra	Beurre non lavé Crême Planta
Légumes	Tous les légumes sans beurre excepté	Pois Betterave rouges Haricots secs Purée instantanée
Produits sucrés	Tous sauf ceux qui contiennent du lait Sorbet gâteaux maison confiture sans lactose	Bonbons caramels chocolat au lait crême entremet café en boîte chewing gum

Fruits	tous les fruits	
Condiments	tous excepté	mayonnaise du commerce Bechamel Potage au lait
Médicaments		Médicaments préparés avec lactose comprisés dragéifiés
Boissons	tte	faites avec du lactose

Parallélisme avec la fructosémie congénitale

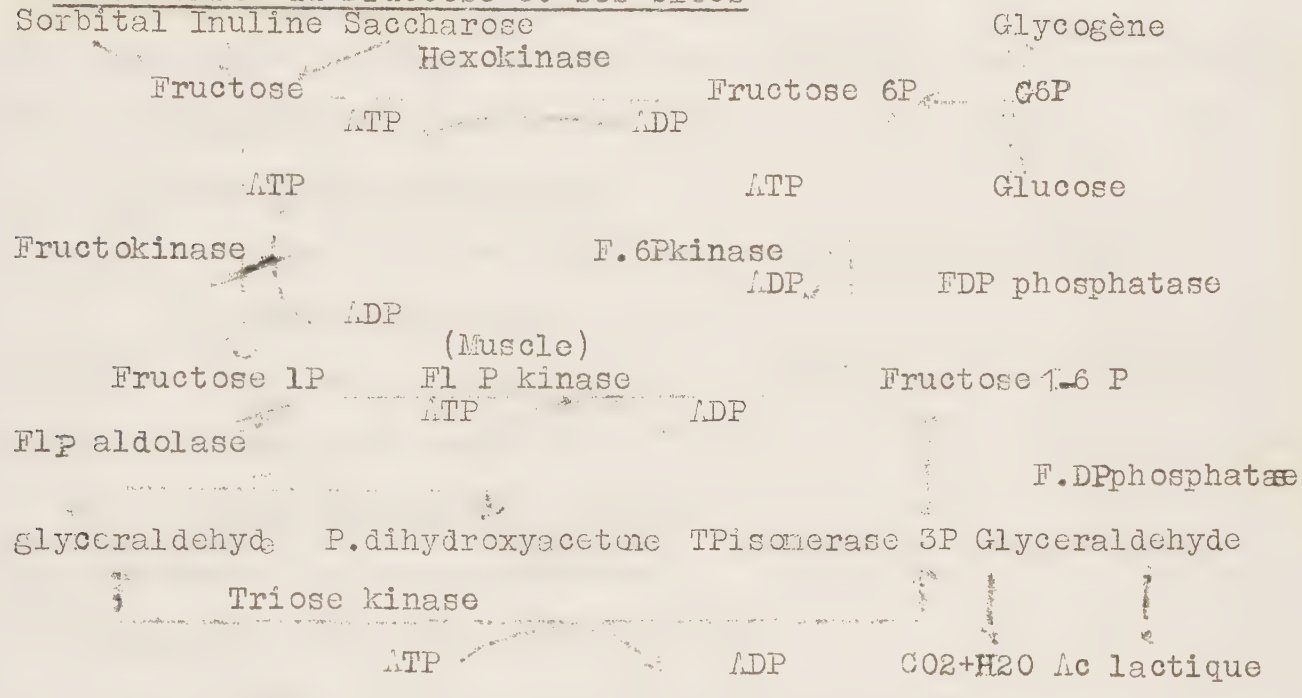
Nous terminerons par une étude parallèle avec la fructosémie congénitale.

Galactose et fructose sont 2 sucres voisins

I Rappel sur l'intolérance héréditaire au fructore

Le fructose est un sucre très répandu dans les légumes et les fruits

I Métabolisme du fructose et ses blocs



Bloc métabolique de la fructosémie bénigne

Bloc " de l'intolérance héréditaire au fructose

voie accessoire par l'hexokinase

Le bloc métabolique a été démontré par Hers = l'activité de la fructose 1 phospho aldolase est inférieure à 6 % de sa valeur normale.

Ce bloc métabolique entraine l'accumulation de fructose 1 P à laquelle est attribué l s effets pathogènes sur le foie le rein la croissance et la glycémie.

La transmission se fait selon le type autosomique récessif, seuls les homozygotes sont atteints

II Symptomatologie habituelle

Très souvent les troubles apparaissent à l'âge du sevrage

1) Troubles digestifs

Sont très fréquents, dominés par les vomissements qui peuvent être à l'origine de deshydratation.

2) Accidents hypoglycémiques

sont fréquents mais non constants.

L'hypoglycémie affecte plusieurs degré =

au minimum : sueurs, sensation lipothymiques

au maximum : accidents dramatiques: collapsus, coma

3) Troubles de la croissance

lorsque le diagnostic n'est porté que tardivement le retard staturo pondéral est considérable

4) Atteinte hépatique

Le foie est gros et ferme

Son bord tranchant et net évoque une cirrhose.

Rarement l'hépatomégalie s'associe à une ascite, à une circulation collatérale.

Les signes biologiques et anatomo patholcgiques seront étudiés à propos du syndrome hémorragique.

5) Troubles rénaux

Méliturie avec fructosémie

L'hyperaminoacidurie serait d'origine rénale et hépatique.

6) Signes hématologiques

Anémie hypochrome

à signaler l'acanthocytose, retrouvé dans un certain nombre d'observation.

7) enfin il n'existe ni retard psycho-moteur ni cataracte comme dans la galactosémie.

Formes cliniques

on isole la forme du nourrisson et de l'enfant

La maladie est en général manifeste

La forme de l'adulte

sans atteinte hépatique ni rénale.

II Etude du syndrôme hémorragique au cours de la fructosémie

Dans une étude de 39 cas de fructosémie (Royer Lestradet Desbuquois)

11 fois seulement le diagnostic est fait avant 6 mois.

Il n'est pas cité un syndrôme hémorragique mais dans 50 % de ces observations il est signalé une altération du complexe pro-

thrombique 4 observations étudiées par ces mêmes auteurs montrent bien l'altération de ces facteurs

	I 1 an	II 3 mois	III 8 ans	IV 17 ans
Temps de Quick	40 %		88 %	
Prothrombine		19 %		
Proconverture	41 %	30 %		
Proaccélérine	25 %	25 %		
Fibrinogène	non dosé			

I Résumé de 2 observations

Nous avons retrouvé 2 observations où s'extériorise un syndrôme hémorragique =

1ère observation (Dr Sallet - hôpital Bretonneau)

L'enfant L. Laurence née le 2.10.1967 (3è enfant)

la grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement le 1er mois s'écoule sans problème, l'enfant est nourri au sein, à signaler un ictère précoce de durée 3 semaines.

La 1ère hospitalisation a lieu à la mi-novembre pour des vomissements et perte de poids. L'enfant est sevrée depuis le 4 novembre (Lait Pelargon).

Les vomissements sont rapportés à une suralimentation des conseils diététiques sont donnés et l'enfant sort.

La 2ème hospitalisation le 29.XI.67

pour reprise des vomissements après un intervalle de 3 jours anorexie - perte de poids.

L'état général de l'enfant est médiocre, teint gris.

Surtout est apparu un gros foie isolé (nombreuses sont les hypothèses soulevés pour expliquer son étiologie)

le le XII = des vomissements avec filets sanglants

2e XII = après une ponction vénieuse il existe un saignement durant I/4 d'heure

L'exploration hépatique révèle :

hypoprotidémie	46 g	hyper	globuline un
Prothrombine	22 %	Quick	42 %
Converture	34		
Accélérine	58 %		

Tests hépatiques de floculation : lors d'un ler examen se positiveront ensuite.

Par ailleurs Anémie hémolytique avec acanthocytose.

- L'enfant présente alors une septicémie à colibacille avec altération de l'état général et ballonnement abdominal qui oblige à cesser l'alimentation, et à passer par voie parentérale.

En dehors de l'amélioration du syndrôme infectieux les troubles digestifs cessent, et l'on assiste à la réparation du complexe prothrombique, ce qui permet une ponction biopsie hépatique le 22 Décembre I967.

La PBH permet de conclure à un aspect de maladie métabolique devant l'association de steatose et de fibrose.

L'enfant est alors mise au régime sans fructose le 26.XII

Une épreuve au fructose est ensuite concluante il existe une ascension anormale de la fructosémie

" hypoglycémie 0,20

hypophosphorémie (55 à 35)

le I8 Janvier I968. Le dosage de l'activité de la F 1 P. aldolase confirme le diagnostic.

L'évolution a été très favorable - sous régime.

A 4 ans I/2 lors de la dernière consultation, l'état staturo pondéral de l'enfant est satisfaisant.

Une 2è observation de 2 cas familiaux d'intolérance au fructose (Rossier Milhaud - Colin Job.) signale un syndrôme hémorragique dans l'un des 2 cas.

Il s'agit d'un enfant Mariau L... né le 6.7.I9.. est hospitalisé le I9 Juin I964 à l'âge de 11 mois I/2 pour hypotrophie et hépatomégalie.

Dans les antécédents on retrouve des épisodes de deshydratation avec fièvre et vomissements.

Au 5e jour de l'hospitalisation apparait un syndrôme hémorragique. enfant pâle abattu, présentant de volumineux hématomes consécutifs aux ponctions veineuses effectuées les jours précédents, sans purpura sans hémorragie des muqueuses.

Les fonctions hépatiques sont très perturbées comme en témoignent Protides totaux 55 g‰ 57 % d'albumine - augmentation des 1/2 globul.

Proaccélérine est à I0 %

Proconvertine inférieure à 5 %

Prothrombine inférieure à 5 %

Le fibrinogène n'a pas été dosé

Le traitement a été transfusion de sang frais

PPSB + corticothérapie

Le syndrôme hémorragique s'est amélioré en quelques jours.

Le diagnostic d'intolérance congénitale au fructose sera confirmé grâce aux épreuves de charges en fructose et aux études enzymatiques effectuées sur un fragment de foie prélevé par ponction biopsie

Un régime sans fructose est institué cinq jours après le début de l'hospitalisation. Dès l'institution de ce régime les troubles digestifs disparaissent et la courbe pondérale devient ascendante, de telle sorte qu'en 3 mois l'enfant a rattrapé son retard staturo pondéral.

II Etude clinique et biologique

Nous voyons que le syndrôme hémorragique est plus rare au cours de la fructosémie qu'au cours de la galactosémie.

Son début est plus tardif 11 mois I/2

2 mois

Il existe une hépatomégalie avec un bord tranchant et dur, dans les 2 cas, sans splénomégalie, ni ascite, ni circulation collatérale

L'exploration biologique met en évidence l'insuffisance hépatique :

hypoprotidémie avec hypoalbuminémie

hypo prothrombinémie

" convertinémie

" accélérinémie

hyper globulinémie avec test de floculation +

Abaissement du rapport d'estérification du cholestérol.

III L'étiopathogénie

Il semble que l'on ne puisse discuter d'autre mécanisme que celui de l'insuffisance hépatique.

1) Nous avons vu son existence clinique et biologie

2) Elle a une réalité histologique

Les 2 principales anomalies sont la steatose et la fibrose.

1- La steatose est la plus fréquente, le plus souvent irrégulière et mal systématisée, d'importance variable.

2- La fibrose est un signe très important, elle n'est pas inflammatoire et on en distingue 2 types.

la fibrose intra lobulaire : ± diffuse par épaississement du conjonctif intra lobulaire

la fibrose portale = d'une importance variable suivant les cas. L'épaississement du tissu conjonctif des espaces portes pouvant réaliser une fibrose annulaire dans la mesure où les espaces portes se rejoignent. Cette fibrose portale peut s'accompagner de néo-canalicules biliaires.

3- Les hépatocytes peuvent présenter des lésions dégénératives (souvent identiques à celle de la galactosémie) ceux-ci se groupent en formation pseudo-acineuse.

L'évolution de ces lésions peut aller vers une cirrhose typique en l'absence de régime ou au contraire vers la régression.

3) L'étude physiopathologique

L'accumulation de fructose 1 Phosphate serait à l'origine des lésions hépatiques.

Plusieurs théories

1/ inhibition du métabolisme du glucose par

a/ inhibition de la néoglycogenèse par le F1P

- pour Zalets le F1 P inhibe la néoglycogenèse au niveau de la glucose phospho isomerare
- le néoglycogenèse étudié in vitro sur le foie de malade en utilisant l'autate marqué au carbone C.I4 n'est pas influencé par le F1 P (Rossier)

b/ inhibition de la glycogenolyse par le F1P

L'activité hyperglycémiante du glucagon est diminuée par le fructose le lieu de blocage, ne se situe pas au niveau de la phosphoglucomutase (épreuve de charge en galactose)

Hers a montré que le taux de la glucose 6 phosphate est normal donc le blocage se situe en amont, des auteurs ont montré que l'inhibition porte sur la phosphorylase et Amylo 1-6 glucosidase.

Mécanisme de cette inhibition

Il s'agit certainement d'une inhibition de la phosphorylation. Pour Lestradets, l'hypothèse est semblable à celle évoquée par la galactosémie = L'absence de disponibilité des phosphates.
Le FlP reste immobilisé à ce stade, captant les molécules de phosphate. Dans ces conditions, l'ensemble du système enzymatique nécessitant un échange de phosphate se trouve automatiquement bloqué. Ce manque de disponibilité de phosphate peut également rendre compte de tous les blocs (en particulier synthèse protéique par la cellule hépatique.

IV Diagnostic

Il semble que dans les 2 observations, il n'a pas été discuté d'autres mécanismes du syndrôme hemorragique, que celui-ci a été rapporté à l'insuffisance hépatique.

Le problème étiologique posé est le plus souvent celui de l'hépatomégalie avec associé des vomissements et un retard staturo pondéral.

Dans l'observation n° I, le diagnostic évoqué est celui d'hépatite aigüe, la ponction biopsie hépatique permet de s'orienter vers une anomalie métabolique (lésion de steatose + fibrose).

Dans l'observation n° 2, la chromatographie des Acides amines et des sucres permet rapidement le diagnostic.

Nous voyons que les discussions à propos du diagnostic

différentiel peuvent être nombreuses =

le diagnostic différentiel peut se poser avec des vomissements de cause mécanique, les troubles de la croissance avec fibrose kystique, une intolérance au lait.

La découverte de la méliturie constitue le guide essentiel.

Le diagnostic repose sur :

1° La recherche de la fructosurie (liqueur de Febling (chromatographie

3 difficultés sont à signaler

1- elle est surtout observée après les repas

2- elle est d'importance modérée

3- elle n'est pas détectable par les réactifs à la glucose oxydase

2° L'épreuve de charge en fructose

à jeun charge en fructose par la bouche 0,25 à 0,50 g/Kg - épreuve peut être pratiquée par voie IV avec très grande prudence.

On étudie ensuite toutes les 30 minutes (per os) toutes les IO minutes (voie IV).

Lors de l'épreuve per os on dose glycémie qui s'effondre

" " la fructosémie qui s'élève

avec recueil des urines.

Lors de l'épreuve par voie IV = on constate une diminution du coefficient de disparition de la fructosémie.

Dans les 2 épreuves : élévation de la lactacidémie.

3° L'étude des activés enzymatiques hépatiques - effondrement de

l'activité de la fructo 1 phospho aldose.

V L'évolution

Ne peut être envisagé que sous l'effet du régime. Nous avons vu la réparation rapide des troubles biologiques hépatiques bien que l'hépatomégalie puisse persister plus longtemps.

Certains auteurs ont étudié l'évolution des lésions histologiques hépatiques sous traitement : (Odieire Rieu)

- La fibrose intra lobulaire est la lè à disparaitre après le régime sans fructose
- La fibrose portale subit une évolution indépendante de la fibrose intra lobulaire. Il semble que sous régime prolongé, celle-ci ait tendance à s'atténuer.
- La steatose ne semble pas suivre la même évolution favorable puisqu'elle peut diminuer) sous régime
  " persister(
  s'aggraver) sans fructose

Pour ces mêmes auteurs, la persistance de cette steatose serait peut être du à l'absorption régulière et minime d'une certaine quantité de fructose (inuline) ou peut être à un déséquilibre entre une ration quotidienne glucidique insuffisante (27 à 47 %), la normale étant de 50 à 55 %., avec une ration lipidique trop importante (entre 39% et 52%) Normale 30 à 33 %.

VI Traitement

Le régime sans fructose doit exclure le sucre de betterave, le su-

cre de canne, le miel les fruits.

La plupart des légumes, sauf salades, épinards, les patisseries - chocolats, bonbons, les conserves les farines de régime, la plupart des préparations médicamenteuses, enfin le Sorbitol.

Le régime sera à base de viande, d'oeufs, de poisson de fromage, Pomme de terre, huile et graisses.

Glucose dextrucie maltose.

Il faut se référer à des données précises.

Au total, nous avons vu que la fructosémie, se révèle souvent plus tard que la galactosémie. Si les accidents d'hypoglycémie sont plus fréquents, on n'observe ni cataracte, ni retard psychomoteur. Les syndrômes hémorragiques extériorisés sont exceptionnels et reconnaissent comme étiologie l'insuffisance hépatique.

C O N C L U S I O N

A propos d'une forme hémorragique précoce de galactosémie, nous voudrions insister sur la nécessité d'évoquer une galactosémie devant tout syndrôme hémorragique néonatal.

Ce syndrôme hémorragique s'observe au cours de formes graves de galactosémie, qui présentent des caractères communs.

Particularités Cliniques

Début des signes cliniques du 2ème au 8ème jour par des troubles digestifs, par un ictère.

Début des manifestations hémorragiques du 8ème au 20ème jour.

Les hémorragies peuvent être modérées ou intenses, elles sont plus provoquées que spontanées.

L'hépatomégalie est constante, soit isolée soit accompagnée des autres signes de cirrhose.

Particularités biologiques

Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont atteintes de façon dissociée.

L'hypoprotidémie avec baisse des facteurs de la coagulation est le signe dominant.

Les autres épreuves hépatiques sont plus ou moins perturbées.

Ce qui nous conduit à étudier l'étiopathogénie.

Nous avons vu le rôle majeur de l'insuffisance hépatique = il s'agit d'une hépatite aigüe toxique comme l'affirment les lésions anatomopathologiques.

L'agent toxique est certainement la galactose 1P et peut être le galactitol, ils bloquent les différents métabolismes.

Nous voudrions rappeler la rapidité de reprise des fonctions hépatiques, et l'amélioration des lésions histologiques après la levée de l'agent toxique par le régime sans galactose.

Dans la forme étudiée la fibrinopénie et la thrombopénie associée à la chute des facteurs de la coagulation justifie la recherche d'un autre mécanisme associé :

la Fibrinopénie témoigne-t-elle seulement de la gravité de l'atteinte hépatique ?

la thrombopénie reconnait-elle une cause toxique (rôle de galactose 1 P)?

ou les 2 symptômes sont-ils liés par un syndrôme de défibrination venant s'intriquer à l'insuffisance hépatique et aggraver le syndrôme hémorragique. Du fait de l'impossibilité actuelle de faire la part respective de l'atteinte toxique endogène et d'un syndrôme de microcoagulation I.V. ou de protéolyse dans ce syndrôme hémorragique si riche, il importera à l'avenir d'étudier encore plus complètement les observations nouvelles de galactosémie congénital à révélation hémorragique, en demandant l'étude complète des facteurs dit de défibrination :

- plaquettes
- fibrinogène

- facteur V, en plus d'une crase sanguine classique complète

AU TOTAL

- la galactosémie congénitale vient prendre place dans l'étiologie des syndrômes hémorragiques néonataux.
- Elle sera affirmée par la recherche de la méliturie, la chromatographie des sucres urinaires, le dosage de la galacto 1 P uridyl transferase.
- Les examens de l'hémostase devront être des plus complets afin de mieux préciser la physiopathologie.
- Le traitement sera institué de façon la plus précoce possible, afin d'amener la régression des lésions hépatiques

VU, le Doyen,

Vu, le Président

M. le Professeur POLONOVSKI

VU, le Recteur,

M. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

GALACTOSEMIE

ROYER P. -
Galactosémie (Flammarion) Pédiatrie (p; 1461-1462 d).

GAJDOS A., LESTRADET H. -
Enzymopathies, fascicule III, Masson - p. 129-157.

FARRIAUX J.P. -
Actualités métaboliques en pédiatrie, 3ème série,
Douin p. 244-284.

FARRIAUX J.P., BONIFACE, CAMUS, BISERTE, FONTAINE -
Etude de 3 observations de galactosémie.
Lille Méd. 1968, 13 : 748-59.

MALLET R. -
Revue du Praticien, 1968. Tome XVIII, N° 30, p. 4477-85.

VERGER P., GUILLARD, CIXOUS, LAIGLE, PREVOST -
Galactosémie congénitale.
Bordeaux Medical N° 6, Juin 1970, p. 1467-80.

JOSEPH R., RIBIERRE M., JOB J.C., NEZELOFF Ch., GIRAULT M. et
GALLIBERT F. -
Une observation de galactosémie congénitale.
Annales de Pédiatrie, Juillet 59, N° 29/30/6.7, p. 322-329.

RIBIERRE M. -
La galactosémie congénitale.
Rev. Internation. Hepat. 1959, IX, 1, 57-76.

GENTIL C., VALETTE A.M., LEMONNIER A., COLIN J., ODIEVRE M., LELUC R., THUONG, TRIEU C., ALAGILLE D. -
Etude du métabolisme glucidique au cours de la galactosémie congénitale.
Arch. Franç. Pediat. 1966, 23, 509-532.

LESTRADET H., JOLY B., DONGRADI M.R. -
Les galactosémies. Rein et Foie, 1966, 9, 89, 145.

BEUTLER E., BALUDA M.C., STURGEON P., DAY R.W. -
A new genetic abnormality resulting in Galactose 1 phosphate uridyl transferance deficiency.
Lancet 1965, 1, 353-354.

SCHWARZ V., HOLZEL A., KOMROWER G.M. -
Laboratory diagnosis of congenital galactosemia at birth.
Lancet 1958, 1, (7010), 24-25.

DONNELL G.N., BERGREN W.R., PERRY G., KOCH R. -
Galactose 1 P in galactosemia.
Pediatrics 1963, 31, 802-810.

CUATRE CASAS P., SEGAL S. -
Galactose conversion to D-xylulose : an alter nate route of galactose metabolism. Science 1966, 153, 549-551.

HSIA D.Y.Y. -
Clinical variants of Galactosemia.
Metabolism 1967, 16, 419-437.

HSIA D.Y.Y., WALCKER F.A. -
Variability in the clinical manifestation of galactosemia.
J. Pediat. 1961, 59, 872-883.

INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

ROYER P. -
Flammarion Pediatric.

GAJDOS A., LESTRADET H. -
Enzymopathies, fascicule III, Masson p. 158-184.

WALBAUM R. -
Actualités métaboliques en pédiatrie, 3ème série,
Douin p. 285-299.

DESBUQUOIS B. -
L'intolérance héréditaire au fructose.
Rev. Int. Hept. 1965, 15, 1-99.

FROESCH E.R. -
Métabolisme du fructose - fructosurie essentielle
et intolérance héréditaire au fructose.
Rev. Prat. 1965, 15, 1899-1909.

LELONG M., ALAGILLE D., GENTIL C., COLIN J., MERCIE C.,
TUPIN J., BOUQUIER J. -
L'intolérance héréditaire au fructose (2 observations)
Arch. Franç. Pediat. 1962, 19, 841-866.

ROYER P., LESTRADET H., HABIB R., LARDINOIS R., DESBUQUOIS B. -
L'intolérance héréditaire au fructose.
Bull. Soc. Med. Hôp. Paris 1964, 115, 805-823.

ROSSIER A., MILHAUD G., COLIN J., JOB J.C., BRAULT A., BEAUVAIS P.,
LEMERLE J. -
Intolérance congénitale au fructose : deux cas familiaux
avec étude biochimique in vitro. Arch. Franç. Pediat.
1966, 23, 533-552.

ODIEVRE M., GAUTIER M., RIEU D. -
Intolérance héréditaire au fructose du nourrisson.
Arch. Franç. Ped. 1969, 26, 433-443.

TABLE DES MATIERES

	Pages
I Introduction	1
II Rappel de la galactosémie congénitale	3
1 - métabolisme du galactose et son bloc métabol.	4
2 - génétique	3
3 - rappel de la maladie	7
III Les 2 observations	11
IV Le syndrôme hémorragique	43
1) résumé des 5 observations	44
2) étude clinique	51
- signes de début	51
- les hémorragies	52
- signes associés	53
3) étude biologique	54
- Anémie	54
- Exploration hépatique	54
- autres examens complémentaires	56
4) étiopathogénie	59
quel est le mécanisme de ce syndrôme ?	61
- Rôle de l'insuffisance hépatique	61
clinique et biologique	61
anatomo pathologie	62
physiopathologie	63

Pages

- Rôle du syndrôme de défibrination 66

Autres questions ? 70

5) Diagnostic 71

1) Devant un syndrôme hémorragique, reconnaitre une galactosémie : 71

Diagnostic positif 71

Diagnostic différentiel 73

2/ diagnostic d'un syndrôme hémorragique au cours d'une galactosémie; diagnostic de mécanisme. 75

6/ Evolution 75

du syndrôme hémorragique 75

des autres symptômes hépatiques 76

du développement psychomoteur 78

7/ Traitement 78

- du syndrôme hémorragique 78

les méthodes vit. K1, 78

sang total 78

PPSB 79

Perfusion de concentré plaquettases 79

exsanguino transfusion 79

héparinothérapie 79

les indications 79

- de la galactosémie 80

le régime : aliments exclus. 80

Pages

aliments permis 81

médicaments adjuvants 81

Traitement préventif 81

V Etude parallèle avec la fructosémie congénitale. 84

1/ Rappel de l'intolérance héréditaire au fructose 85

2/ Etude du syndrôme hémorragique au cours de la fructosémie = 87

2 observations - clinique, biologique, anapathologique .. diagnostic, évolution, traitement. 88